

RUE FRANÇAISE

CENTRE NATIONAL
DE RECHERCHE INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 709 491

(21) N° d'enregistrement national :

93 10501

(51) Int Cl⁶ : C 07-H 15/26 , A 61 K 31/70 , A 61 N 33/52

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 03.09.93.

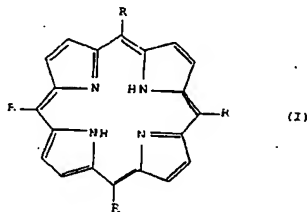
(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE -CNRS- — FR.(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 10.03.95 Bulletin 95/10.(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*(72) Inventeur(s) : Momenteau Michel, Maillard Philippe et
Oulmi Dalila.(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Bresse-Majerowicz.

(54) Nouveaux dérivés de porphyrines et leurs applications notamment en thérapeutique.

(57) La présente invention a pour objet des dérivés de por-
phyrine de formule I:

dans laquelle:

- au moins un des radicaux R représente un groupe phé-
nyle O-glycosilé en position para et/ou méta,
- les autres radicaux R, identiques ou différents, repré-
sentent, si ils existent, un radical alkyle ou hétéroalkyle, al-
cène ou hétéroalcène, alcyne ou hétéroalcyne, linéaire ou
ramifié et éventuellement halogéné, ou encore un groupe
aryle ou un hétérocycle éventuellement mono ou polyhalo-
géné.

Ces dérivés sont utiles notamment en photothérapie
pour le traitement des tumeurs en raison de leur activité
photosensibilisatrice.



NOUVEAUX DERIVES DE PORPHYRINES ET LEURS
APPLICATIONS NOTAMMENT EN THERAPEUTIQUE

5 La présente invention a pour objet de
nouveaux dérivés de porphyrines, leur procédé de préparation
et leurs applications notamment en thérapeutique.

10 Les dérivés selon l'invention sont des
colorants photosensibles capables de s'accumuler dans les
cellules tumorales. La photoactivation de ces dérivés
tétrapyrroliques par irradiation génère des espèces chimiques
du type 1O_2 ou O_2^- toxiques pour les cellules tumorales
marquées par ces photosensibilisateurs.

15 La photothérapie antitumorale constitue
aujourd'hui une nouvelle technique utilisée pour éradiquer
les cellules tumorales (Gomer, T. J. et al. (1987) Photochem.
Photobiol. 46, 561; Dougherty, T. J. et al. (1987) Photochem.
Photobiol. 45, 879). Les colorants mis en oeuvre dans ce
domaine sont des dérivés de l'hématoporphyrine obtenus par
20 action de l'acide sulfurique dans l'acide acétique sur
l'hématoporphyrine (Lipson, R. L. et al., (1961) J. National
Cancer Inst. 26, 1). Cette méthode de préparation conduit à
un mélange chimique complexe et de composition variable. Ce
mélange peut contenir plusieurs types de porphyrines dont des
25 dimères liés par des ponts éthers, des ponts esters ou encore
des ponts carbone-carbone.

30 En outre, ces préparations induisent des
effets secondaires néfastes en raison d'une part d'une faible
sélectivité pour les cellules tumorales, et d'autre part
d'une élimination difficile par l'organisme.

 Pour pallier ces inconvénients, il a été
proposé de greffer de manière covalente, de nombreux
substituants sur le noyau tétrapyrrolique des porphyrines,
tels que par exemple des groupements sulfoniques (Winkerman,

J., Arad, D., Kimel, S. (1993) Photochem. Photobiol. B 18, 191).

La présente invention vise précisément à fournir de nouveaux dérivés de porphyrines purs, solubles dans les milieux totalement ou partiellement aqueux et ne présentant pas les inconvénients des porphyrines de l'art antérieur.

Ce but est atteint grâce aux dérivés de l'invention dont le noyau tétrapyrrolique est substitué en méso par au moins un groupe phényle O-glycosilé conférant aux composés un caractère hydrophile, les autres positions méso étant préférentiellement occupées par un, deux ou trois groupements à caractère hydrophobe. L'avantage majeur de certains dérivés de l'invention est donc de présenter un caractère amphiphile permettant un meilleur passage de la membrane lipidique des cellules.

On a préparé dans l'art antérieur des molécules tétrapyrroliques substituées en diverses positions par des groupements glycosilés (Maillard, Ph., Guerquin-Kern, C., Momenteau, M. et Gaspard, S. (1989) J. Amer. Chem. Soc. 111, 9125 ; Maillard, Ph. et Momenteau, M. (1992) Tetrahedron Lett. 33, 8081 ; Kuroda, Y., Hiroshige, T., Sera, T., Shiroiwa, Y., Tanaka, H., et Ogoshi, H. (1989) J. Amer. Chem. Soc., 111, 1912 ; Kuroda, Y., Hiroshige, T., Sera, et Ogoshi, H. (1989) Carbohydr. Res. 192, 347 ; Fülling, G., Schröder, D., et Franck, B. F. (1990) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 28, 1519 ; Bonnet, R., Nizhnik, A. N., et Berembaun, M. C. (1989) J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1822 ; Kus, P., Knerr, G., et Czuchajowski, L. (1990) Tetrahedron Lett. 31, 5133 ; Bourhim, A., Czernekki, S., Krausz, P., Viari, A., Vigny, P. (1990) J. Carbohydr. Chem. 9, 761 ; Czuchajowski, L., Habdas, J., Niedbala, H., et Wandrekar, V. (1991) Tetrahedron Lett. 32, 7511 ; Ono, N., Bougauchi, M. et Maruyama, K. (1992) Tetrahedron Lett. 33, 1629 ; Czuchajowski, L., Habdas, J., Niedbala, H., et Wandrekar, V. (1992) J. Heterocycl. Chem.

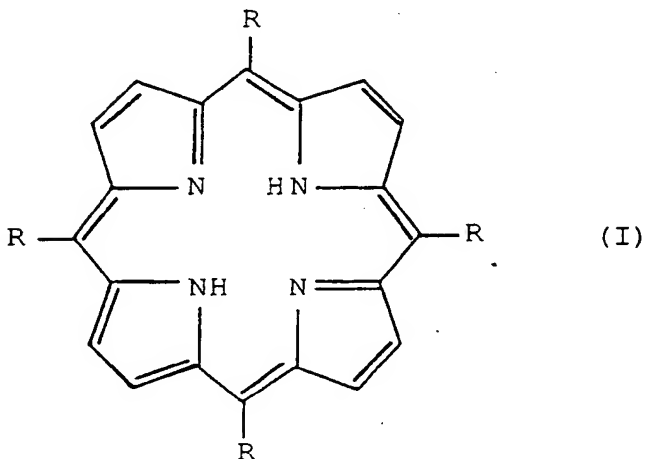
29, 479 ; Adams, K. R., Berembaun, M. C., Bonnet, R., Nizhnik, A., Salgado, A., et Vallés, M. A. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1765 ; Driaf, K., Krausz, P., Vermeuil, B., Spiro, M., Blais, J. C., et Bolbach, G. (1993) 5 Tetrahedron Lett., 34, 1027). Les macrocycles tétrapyrroliques préparés sont des phtalocyanines O-glycosilés, des méso 5,10,15,20-tétraaryl porphyrines, des méso 5,15-bis aryl 10,20-bis C-glycoside porphyrines, des 3,8,13,18-tétra C-glycoside 2,7,12,17-tétra méthyle 10 porphyrines, le 6-O-(3,3,7,8,12,13,17,18-octaéthylechlorin-2-yl)-D-glycopyranose, ou encore des isohématoporphyrines diglycosides.

Il a également été isolé d'une algue bleu-vert nommée *Tolypothrix nodosa*, une porphyrine de structure 15 inhabituelle contenant deux unités C-glycosyles fixées en position 7 et 17 sur le noyau tétrapyrrolique modifié (Prinsep, M. R., Caplan, R. R., Moore, R. E., Patterson, G. M. L., et Smith, C. D. (1992) J. Amer. Chem. Soc., 114, 385).

Toutes ces porphyrines présentent, soit une 20 structure contenant quatre unités glycosides ou un seul groupement glycosilé, soit une structure où les unités glycosides sont en position opposée sur le macrocycle tétrapyrrolique. Tous ces composés ne présentent pas de caractère amphiphile, au contraire des dérivés de 25 l'hématoporphyrine et de l'isohématoporphyrine substituées par deux unités glycosides.

On a également décrit la synthèse d'une méso-tétraarylporphyrine ortho-glucosilé (Maillard, Ph., Guerquin-Kern, J. L., Momenteau, M. et Gaspard, S. (1989) J. Amer. 30 Chem. Soc., 111, 9125 ; Maillard, Ph., Guerquin-Kern, J. L., Huel, C., et Momenteau, M. (1993) J. Org. Chem. 58, 2774)) qui ne présente pas d'activité biologique contre les cellules tumorales.

Les dérivés de porphyrine selon l'invention répondent plus particulièrement à la formule générale I :



5

dans laquelle :

- au moins un des radicaux R représente un groupe phényle O-glycosilé en position para et/ou méta,
 - les autres radicaux R, identiques ou
- 10 différents, représentent, si ils existent, un radical alkyle ou hétéroalkyle, alcène ou hétéroalcène, alcyne ou hétéroalcyne, linéaire ou ramifié et éventuellement halogéné, ou encore un groupe aryle ou un hétérocycle éventuellement mono ou polyhalogéné.

15

La position, le nombre et la nature des unités glycoconjuguées fixées sur le noyau tétrapyrrolique permettent de contrôler les propriétés hydrophiles des dérivés de l'invention; alors que le choix, le nombre et la position des substituants fixés sur les autres positions méso

20 permettent de faire varier le caractère lipophile des dérivés; il est, en conséquence, possible de contrôler le caractère amphiphile de ces dérivés et donc d'ajuster leurs propriétés biologiques.

25

Ainsi, les dérivés de l'invention comportant dans le formule I :

- deux ou trois groupes phényles O-glycosilés conférant un caractère hydrophile marquée, et,
- 5 - deux ou un radicaux R représentant un radical alkyle ou hétéroalkyle, alcène ou hétéroalcène, alcyne ou hétéroalcyne, linéaire ou ramifié et éventuellement halogéné, ou encore un groupe aryle ou un hétérocycle éventuellement mono ou polyhalogéné, conférant un caractère
- 10 hydrophobe ;

présentent des propriétés amphiphiles déterminantes pour l'activité biologique.

Avantageusement, lorsque R représente un groupe phényle O-glycosilé en position para et/ou méta par un

15 groupement monosaccharide tel que le glucose, le galactose ou le mannose, les dérivés de l'invention peuvent être tétraglycosilés, et, lorsque R représente un groupe phényle O-glycosilé en position para et/ou méta par un groupement polysaccharide tels que des disaccharides comme le maltose,

20 le saccharose ou le lactose, les dérivés de l'invention sont avantageusement mono, di ou triglycosilés.

L'invention concerne l'ensemble des isomères des groupements mono ou polysaccharides, tant en ce qui concerne l'isomérisie D et L au niveau du carbone 5, que

25 l'isomérisie α et β au niveau du carbone 1. De même l'invention concerne lesdits groupements mono ou polysaccharides dont une ou plusieurs des fonctions -OH sont protégées.

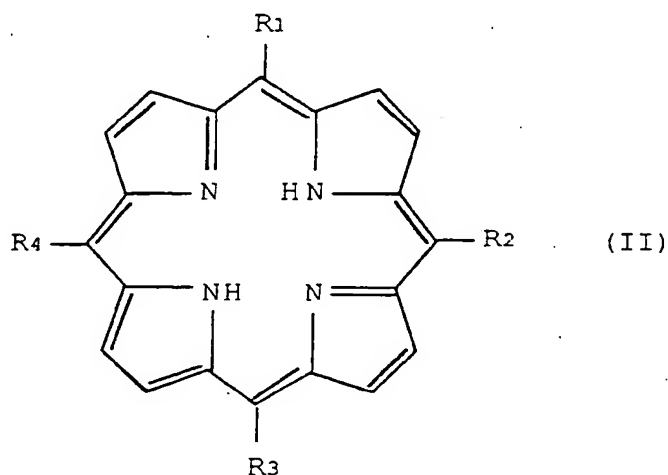
Parmi les halogènes, on citera plus particulièrement le fluor. L'invention concerne donc de

30 préférence des dérivés de formule (I) dont l'un au moins des radicaux R est un groupe aryle ou un hétérocycle mono ou polyfluoré, un radical alkyle ou hétéroalkyle, alcène ou hétéroalcène, alcyne ou hétéroalcyne, linéaire ou ramifié fluoré.

Un radical hétéroalkyle, hétéroalcène, hétéroalcyne ou hétérocycle est un radical dont la chaîne carbonée est interrompue par un hétéro atome tel que l'oxygène, l'azote, le soufre ou le phosphore.

5 Parmi les dérivés de porphyrines de formule I définis ci-dessus, on distinguera plusieurs classes qui constituent à des degrés variables, les composés actuellement préférés de l'invention. Ces composés sont définis dans la formule II ci-dessous, de la façon suivante :

10



a) les dérivés méso-diglycosilés

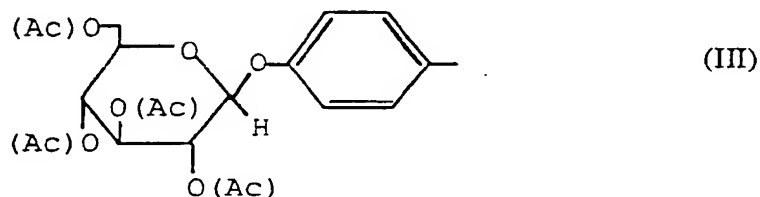
15 Parmi les dérivés méso-diglycosilés on préfère plus particulièrement ceux dans lesquels les radicaux R1 et, R2 ou R4, de la formule II, représentent chacun un groupe phényle O-glycosilé en position para; les groupements monosaccharides, tels que le glucose ou le galactoses, sont préférés.

20

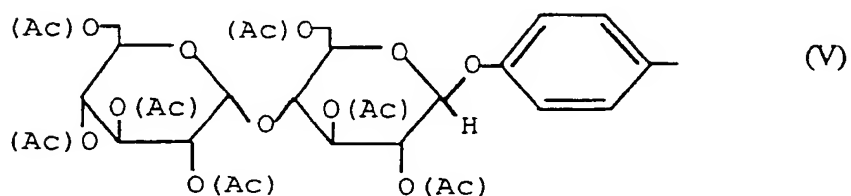
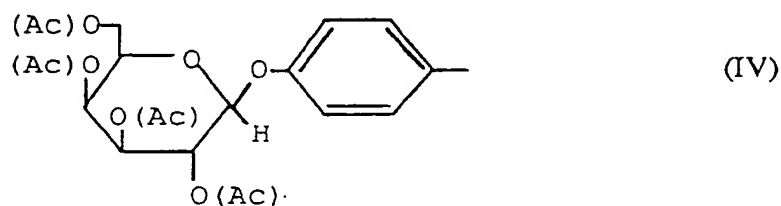
Dans cette classe, l'invention envisage, à titre de composés spécifiques les dérivés de formule II dans laquelle :

- R1 et, R2 ou R4, identiques ou différents, représentent chacun un groupe phényle substitué en para par

un glucose, un galactose ou un maltose, éventuellement acétylé, et sont donc de formules suivantes :



5



10

et,

- R3 et, R2 ou R4, identiques ou différents, représentent un radical butyle de formule brute $-C_4H_9$, ou un radical undécanyle linéaire ou ramifié de formule brute $-C_{11}H_{23}$.

15

A titre d'exemples de dérivés méso-diglycosilés, on peut citer les composé n° 20, 21, 22, 23, 28, 29, 34, 35, 36, 37, 40, 41, 42, 43, 48, 49, 50, 51 dans le tableau 1 ci-après.

20

b) Les dérivés méso-triglycosilés

Comme pour les dérivés méso-diglycosilé, on préfère, parmi les dérivés méso-triglycosilés, ceux dans lesquels R1, R2 et, R3 ou R4, sont chacun un groupe phényle

O-glycosilé en position para; les groupements monosaccharides, tels que le glucose ou le galactose, sont préférés.

Dans cette classe, l'invention envisage, à titre de composés spécifiques les dérivés de formule II dans laquelle :

- R1, R2 et, R3 ou R4, identiques ou différents, représentent chacun un groupe phényle substitué en para par un glucose, un galactose ou un maltose, éventuellement acétylé, et sont donc de formules III, IV ou V, et,

- R3 ou R4 représente un radical butyle de formule brute $-C_4H_9$, ou un radical undécanyle linéaire ou ramifié de formule brute $-C_{11}H_{23}$, ou encore un groupe phényle perfluoré de formule brute $-C_6F_5$.

A titre d'exemples de dérivés méso-triglycosilés, on peut citer les composés n° 24, 25, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 52, 53, 54, 55 dans le tableau 1 ci-après.

20 c) les dérivés méso-tétraglycosilés

Comme pour les dérivés méso-di ou triglycosilés, on préfère, parmi les dérivés méso-tétraglycosilés, ceux dans lesquels les radicaux R de la formule I sont chacun un groupe phényle O-glycosilé en position para et/ou méta; les groupements monosaccharides, tels que le glucose ou le galactoses, sont encore préférés.

A titre d'exemples de dérivés méso-tétraglycosilés, on peut citer les composés n° 14, 15, 16, 17, 18, 19, 26, 27 dans le tableau 1 ci-après.

Parmi, les dérivés précédents, l'invention envisage plus spécifiquement les composés et radicaux pour la préparation de ces composés, listés dans le tableau 1 ci-après.

Tableau 1

	Composés	Abréviations
1	para-(2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-glucopyranosyl)-benzaldéhyde	
2	para-(2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-galactopyranosyl)-benzaldéhyde	
3	para-(2,3,4,6-2',3',4',6'-heptaacétyl- β -D-maltosyl)-benzaldéhyde	
4	O- β -tétraacétyl 2,3,4,6 glucose	-OGluOAc
5	O- β -D-glucose	-OGluOH
6	O- β -D-2,3,4,6 tétraacétyl galactose	-OGalacOAc
7	O- β -D-galactose	-OGalacOH
8	O- β -D-2,3,4,6-2',3',4',6'heptaacétyl maltose	-OMaltOAc
9	O- β -D-maltose	-OMaltOH
10	-undécane	-C11
11	-butane	-C4
12	2,3,4,5,6-penta-fluorophényl	-C6F5
13	méso-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine	TPP
14	méso-5,10,15,20-tétrakis(para-2,3,4,6-tétraacétyl - β - D-glucosyl-phényl) porphyrine	TPP (pOGluOAc) 4
15	méso-5,10,15,20-tétrakis(para - β D-glucosyl-phényl) porphyrine	TPP (pOGluOH) 4
16	méso-5,10,15,20-tétrakis(méta-2,3,4,6-tétraacétyl - β - D -glucosyl-phényl) porphyrine	TPP (mOGluOAc) 4
17	méso-5,10,15,20-tétrakis(méta- β D-glucosyl-phényl) porphyrine	TPP (mOGluOH) 4
18	méso-5,10,15,20-tétrakis(méta-2,3,4,6-tétraacétyl - β - D -galactosyl-phényl) porphyrine	TPP (pOGalacOAc) 4
19	méso-5,10,15,20-tétrakis(méta- β D -galactosyl-phényl) porphyrine	TPP (pOGalacOH) 4
20	méso-5,10 di (para-2,3,4,6-tétraacétyl - β - D - glucosyl-phényl) 15,20 di (phényl) porphyrine	TPP (pOGluOAc) 2T3-(5-10)
21	méso-5,10 di (para - β - D - glucosyl-phényl) 15,20 di (phényl) porphyrine	TPP (pOGluOH) 2T3-(5-10)

22	méso-5,15 di (para-2,3,4,6-tétraacétyl - β -D-glucosyl-phényl) 10,20 di (phényl) porphyrine	TPP (pOGluOAc) 2T2-(5-15)
23	méso-5,15 di (para - β -D - glucosyl-phényl) 10,20 di (phényl) porphyrine	TPP (pOGluOH) 2T2-(5-15)
24	méso-5,10,15 tri(para-2,3,4,6-tétraacétyl - β -D - glucosyl-phényl) 20 mono (phényl) porphyrine	TPP (pOGluOAc) 3
25	méso-5,10,15 tri(para- β -D -glucosyl-phényl) 20 mono (phényl) porphyrine	TPP (pOGluOH) 3
26	méso 5,10,15,20 tétrakis(méta-2,3,4,6-tétraacétyl - β -D - maltosyl-phényl) porphyrine	TPP (pOMaltOAc) 4
27	méso-5,10,15,20-tétrakis(méta - β -D -maltosyl-phényl) porphyrine	TPP (pOMaltOH) 4
28	méso-5,10 di(para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D -galactosyl-phényl) porphyrine	TPP (pOGalacOAc) 2 T3(5-10)
29	méso-5,10tri(para - β -D - galactosyl-phényl) 15,20 di(phényl) porphyrine	TPP (pOGalacOH) 2 T3(5-10)
30	méso-5,10,15tri(para-2,3,4,6-tétraacétyl - β -D -galactosyl-phényl) 20 mono (phényl) porphyrine	TPP (pOGalacOAc) 3
31	méso-5,10,15tri(para- β -D - galactosyl-phényl) 20 mono (phényl) porphyrine	TPP (pOGalacOH) 3
32	méso-5,10,15tri(para-2,3,4,6-tétraacétyl - β -D - glucosyl-phényl) 20 mono (undécanyl) porphyrine	TPP (pOGluOAc) 3-(C11)
33	méso-5,10,15-tri(para - β -D - glucosyl-phényl) 20 mono (undécanyl) porphyrine	TPP (pOGluOH) 3-(C11)
34	méso-5,15 di(para-2,3,4,6-tétraacétyl - β -D - glucosyl-phényl) 10,20 di (undécanyl) porphyrine	TPP (pOGluOAc) 2-(C11) 2 T2(5-15)
35	méso-5,15 di(para - β -D - glucosyl-phényl) 10,20 di (undécanyl) porphyrine	TPP (pOGluOH) 2-(C11) 2 T2(5-15)
36	méso-5,10 di(para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D - glucosyl-phényl) 15,20 di (undécanyl) porphyrine	TPP (pOGluOAc) 2-(C11) 2 T2(5-10)
37	méso-5,10 di(para - β -D - glucosyl-phényl) 15,20 di (undécanyl) porphyrine	TPP (pOGluOH) 2-(C11) 2 T2(5-10)

38	méso-5, mono (para-2,3,6-2',3'4',6'-heptaacétyl - β - D - maltosyl-phényl) 10,15,20 tri (undécanyl) porphyrine	TPP (pOMaltOAc) - (C11)3
39	méso-5, mono (para- β -D-maltosyl-phényl) 10,15,20 tri (undécanyl) porphyrine	TPP (pOMaltOH) - (C11)3
40	méso-5,15 di (para-2,3,6-2',3'4',6'-heptaacétyl - β - D - maltosyl-phényl) 10,20 di (undécanyl) porphyrine	TPP (pOMaltOAc) 2 - (C11)2 T2(5-15)
41	méso-5,15 di (para - β - D - maltosyl -phényl) 10,20 di (undécanyl) porphyrine	TPP (pOMaltOH) 2 - (C11)2 T2(5-15)
42	méso-5,10 di (para-2,3,6-2',3'4',6'-heptaacétyl- β - D - maltosyl-phényl) 15,20 di (undécanyl) porphyrine	TPP (pOMaltOAc) 2 - (C11)2 T2(5-10)
43	méso-5,10 di (para - β - D - maltosyl -phényl) 15,20 di (undécanyl) porphyrine	TPP (pOMaltOH) 2 - (C11)2 T2(5-10)
44	méso-5,10,15 tri (para-2,3,6-2',3'4',6'-heptaacétyl - β - D - maltosyl-phényl) 20 mono (undécanyl) porphyrine	TPP (pOMaltOAc) 3 - (C11)
45	méso-5,10,15 tri (para - β - D -maltosyl -phényl) 20 mono (undécanyl) porphyrine	TPP (pOMaltOH) 3 - (C11)
46	méso-5 mono (para-2,3,4,6-tétraacétyl - β - D -glucosyl-phényl) 10,15,20 tri (butanyl) porphyrine	TPP (pOGluOAc) - (C4)3
47	méso-5 mono (para - β - D - glucosyl-phényl) 10,15,20 tri (butanyl) porphyrine	TPP (pOGluOH) - (C4)3
48	méso-5,15 di (para-2,3,4,6-tétraacétyl - β - D - glucosyl-phényl) 10,20 di (butanyl) porphyrine	TPP (pOGluOAc) 2 - (C4)2 T2(5-15)
49	méso-5,15 di (para - β - D - glucosyl-phényl) 10,20 di (butanyl) porphyrine	TPP (pOGluOH) 2 - (C4)2 T2(5-15)
50	méso-5,10 di (para-2,3,4,6-tétraacétyl - β - D - glucosyl-phényl) 15,20 di (butanyl) porphyrine	TPP (pOGluOAc) 2 - (C4)2 T3(5-10)
51	méso-5,10 di (para - β - D - glucosyl-phényl) 15,20 di (butanyl) porphyrine	TPP (pOGluOH) 2 - (C4)2 T3(5-10)
52	méso-5,10,15 tri (para-2,3,4,6-tétraacétyl - β - D - glucosyl-phényl) 20 mono (butanyl) porphyrine	TPP (pOGluOAc) 3 - (C4)
53	méso-5,10,15 tri (para - β - D - glucosyl-phényl) 20 mono (butanyl) porphyrine	TPP (pOGluOH) 3 - (C4)

54	méso-5,10,15 tri (para-2,3,4,6-tétraacétyl - β - D - glucosyl-phényl) 20 mono (2,3,4,5,6 pentafluorophényl) porphyrine	TPP (pOGluOAc) ₃ - (C ₆ F ₅)
55	méso-5,10,15 tri (para - β - D - glucosyl-phényl) 20 mono (2,3,4,5,6 pentafluorophényl) porphyrine	TPP (pOGluOH) ₃ - (C ₆ F ₅)
56	dérivés d'hématoporphyrine témoins	HPD

Les dérivés de l'invention méso-di ou tri-triglycosilés présentent un caractère amphiphile marqué, que l'on rencontre dans très peu des photosensibilisateurs
5 utilisés en médecine tumorale.

En outre, contrairement aux produits déjà utilisés chez l'homme, tels que ceux connus sous les marques PhotofrinII, Photofrin, Photosan, Photocarcinorine, les dérivés de porphyrines de l'invention sont des composés
10 chimiquement purs dont la structure a été parfaitement caractérisée par différentes techniques physiques, telles que les spectroscopies ultraviolet-visible et de fluorescence et la résonance magnétique nucléaire.

15 Caractéristiques physiques des composés du tableau 1 : Microanalyse et Spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

20 - Para-(2,3,4,6-tétra-acétyl- β -D-glucopyranosyloxy)-benzaldéhyde, (1).

Anal. Calc pour C₂₁H₂₄O₁₁: C, 55.75; H, 5.35 %
Trouvée: C, 55.52; H, 5.48.

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 9.93 s (1H CHO), 7.84 d (2H ortho-phényl), 7.10 d (2H méta-phényl), 5.26 m (5H "ose"), 4.21 m (2H "ose"), 2.05 s (12H acétyl).
25

- Para-(2,3,4,6-tétra-acétyl- β -D-galactopyranosyloxy)-benzaldéhyde, (2).

Anal. Calc pour $C_{21}H_{24}O_{11}$: C, 55.75; H, 5.35 %
 Trouvée: C, 56.02; H, 5.41.

1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.89 s (1H CHO), 7.82
 d (2H *ortho*-phényl), 7.10 d (2H *mé*ta-phényl), 5.47 m (2H
 5 "ose"), 5.13 m (2H "ose"), 4.14 m (3H "ose"), 2.15 s, 2.03 s,
 2.00 s (12H acétyl).

- Para-(2,3,6-2',3',4',6'-
 heptaacétyl- β -D-maltosyloxy)-benzaldéhyde, (3).

Anal. Calc pour $C_{33}H_{40}O_{18}, 2H_2O$: C, 52.11; H,
 10 5.83 %. Trouvée: C, 51.73; H, 5.50.

1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) 10.30 s (1H, CHO), 7.84
 dd (1H *ortho* phényl), 7.56 dd (1H *ortho*-phényl), 7.15 dd (2H
*mé*ta-phényl), 6.60 s (1H "ose"), 5.33 m (1H "ose"), 5.09 t
 (1H "ose"), 4.89 t (1H "ose"), 4.81 m (1H "ose"), 4.20 m (1H
 15 "ose"), 2.10 s (3H acétyl), 2.08 s (3H acétyl), 2.07 s (3H
 acétyl), 2.06 s (3H acétyl), 2.04 s (3H acétyl), 2.03 s (3H
 acétyl), 2.01 s (3H acétyl).

- Méso-5,10,15,20 tétrakis
 (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-glucosyloxy-phényl) porphyrine,
 20 (14).

Anal. Calc pour $C_{100}H_{102}N_4O_{40}$: C, 60.06;
 H, 5.14; N, 2.80 % Trouvée C, 60.06; H, 5.00; N, 2.75.

1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.86 s (8H pyr), 8.14
 d (8H *ortho*-phényl), 7.40 d (8H *mé*ta-phényl), 5.47 m (12H H_1 ,
 25 H_2 , H_3 "ose"), 5.33 m (4H H_4 "ose"), 4.43, 4.32 d m (8H H_6
 "ose"), 4.07 d (4H H_5 "ose"), 2.23, 2.14, 2.13, 2.12 s (48H
 acétyl), -2.79 s (2H NH).

- Méso-5,10,15,20 tétrakis
 (para- β -D-glucosyloxy-phényl) porphyrine, (15).

Anal. Calc pour $C_{68}H_{68}N_4O_{24}, 3H_2O$: C, 59.16; H,
 5.36; N, 4.05. % Trouvée C, 58.97; H, 5.46; N, 4.05.

1H RMN (pyridine d_5): δ (ppm) 9.04 s (8H pyr),
 8.27 d (8H *ortho*-phényl), 7.81 d (8H *mé*ta-phényl), 7.98 (4H,
 OH "ose"), 7.50 (4H, OH "ose"), 6.90 (4H, OH "ose"), 6.01 d
 35 (4H, H_1 "ose", $J = 8$ Hz), 4.74 m, 4.54 m, (8H, H_6 "ose"), 4.50

m (4H, H₂ "ose", 4H, H₃ "ose", 4H, H₄ "ose"), 4.35 m (4H, H₅ "ose"), -2.37 s (2H, NH).

- Méso-5,10,15,20 tétrakis
(méta-2,3,4,6-tétraacétyl-β-D-glucosyloxy-phényl) porphyrine,
 5 (16).

Anal. Calc pour C₁₀₀H₁₀₂N₄O₄₀: C, 60.06; H, 5.14; N, 2.80 % Trouvée C, 60.06; H, 5.00; N, 2.75.

¹H RMN (CDCl₃): δ(ppm) 8.66 s (8H, pyr), 7.86 m (8H, phényl), 7.67 m (4H, phényl), 7.42 m (4H, phényl),
 10 5.99 m (12H, H₂, H₄, H₁ "ose"), 5.18 dd (4H, H₃ "ose"), 4.17 et 4.07 d m (8H, H₆ "ose"), 4.83 M (4H, H₅ "ose"), 2.06, 2.04, 1.98, 1.96 s (48H, acétyl), -2.90 s (2H, NH).

- Méso-5,10,15,20 tétrakis
(méta-β-D-glucosyloxy-phényl) porphyrine, (17).

15 Anal. Calc pour C₆₈H₆₈N₄O₂₄.3H₂O: C, 59.16; H, 5.36; N, 4.05 % Trouvée C, 58.97; H, 5.46; N, 4.05.

¹H RMN (pyridine d₅): δ(ppm) 9.02 d (8H, pyr), 8.36 d (8H, phényl), 7.87 d (8H, phényl), 7.98 m (4H, OH "ose"), 7.44 m (4H, OH "ose"), 7.36 m (4H, OH "ose"), 6.70
 20 (4H, OH "ose"), 6.02 d (4H, H₁ "ose", J = 8 Hz), 4.44 m, (20H, H₆, H₂, H₃, H₄ "ose"), 4.16 m (4H, H₅ "ose"), -2.59 s (2H, NH).

- Méso-5,10,15,20 tétrakis
(para-2,3,4,6-tétraacétyl-β-D-galactosyloxy-phényl)
porphyrine, (18).

25 Anal. Calc pour C₁₀₀H₁₀₂N₄O₄₀: C, 60.06; H, 5.14; N, 2.80 % Trouvée C, 59.75 ; H, 5.37 ; N, 2.76.

¹H RMN (CDCl₃): δ(ppm) 8.85 s (8H, pyr), 8.13 d (8H, ortho-phényl), 7.39 d (8H, méta-phényl), 5.70 dd (4H, H₂ "ose"), 5.57 dd (4H, H₄ "ose"), 5.42 d (4H, H₁ "ose", J = 8 Hz), 5.24 dd (4H, H₃ "ose"), 4.35 d m (8H, H₆ "ose"), 4.25 t (4H, H₅ "ose"), 2.26, 2.23, 2.08, 2.07 s (48H, acétyl), -2.81 s (2H, NH).

- Méso-5,10,15,20 tétrakis
(para-β-D-galactosyloxy-phényl) porphyrine, (19).

Anal. Calc pour $C_{68}H_{68}N_4O_{24}, 6H_2O$: C, 56.98; H, 5.63; N, 3.91. % Trouvée C, 57.07; H, 5.56; N, 3.89.

1H RMN (pyridine d_5): δ (ppm) 9.00 s (8H, pyr); 8.23 d, (8H, ortho-phényl), 7.79 d (8H, méta-phényl), 7.80 s (4H, OH H_2 "ose"), 7.12 d (4H, OH H_3 "ose"), 6.92 t (4H, OH H_6 "ose"), 6.74 d (4H, OH H_4 "ose"), 5.92 d (4H, H_1 "ose", $J = 8$ Hz), 4.99 m (4H, H_2 "ose"), 4.74 m (4H, H_3 "ose"), 4.64 m (8H, H_3 et H_5 "ose"), 4.60 m (8H, H_6 "ose"), -2.40 s (2H, NH).

10 - Méso-5,10 di (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-glucosyloxy-phényl) 15,20 di (phényl) porphyrine, (20).

Anal. Calc pour $C_{72}H_{66}N_4O_{20}, 1 H_2O$: C, 65.25; H, 5.17; N, 4.23 % Trouvée C, 65.54; H, 5.17; N, 3.87.

15 1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.85 s (8H, pyr), 8.15 d (4H, ortho-phényl "ose"), 7.39 d (4H, méta-phényl "ose"), 8.22 d (2H, para-phényl), 7.78 m (4H, méta-phényl), 5.48 m (6H, H_1 , H_2 , H_3 "ose"), 5.33 m (2H H_4 "ose"), 4.40 dd et 4.31 dd (4H, H_6 "ose"), 4.07 m (2H, H "ose"), 2.23 s, 2.14 s, 2.13 s (24H, acétyl), -2.75 s (2H, NH).

20 - Méso-5,10 di (para- β -D-glucosyloxy-phényl) 15,20 di (phényl) porphyrine, (21).

Anal. Calc pour $C_{56}H_{50}N_4O_{12}, 13H_2O$: C, 55.76; H, 6.3; N, 4.64 % Trouvée C, 55.76; H, 5.16; N, 3.84.

25 1H RMN (pyridine d_5): δ (ppm) 9.05 s, 9.04 s, 9.00 s, 8.98 s (8H, pyr), 8.34, 8.26 (8H, ortho-phényl), 7.80 (2H, para-phényl), 7.77 m (8H, méta-phényl), 7.97 broad (2H, OH H_3 "ose"), 7.48 broad (2H, OH H_2 "ose"), 6.87 t (2H, OH H_6 "ose"), 6.01 d (2H, H_1 "ose", $J = 8$ Hz), 4.67 m (2H, H_6 "ose"), 4.50 m (8H, H_2 , H_3 , H_4 , H_6 "ose"), 4.34 m (2H, H_5 "ose"), -2.40 s (2H, NH).

30 - Méso-5,15 di (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-glucosyloxy-phényl) 10,20 di (phényl) porphyrine, (22).

Anal. Calc pour $C_{72}H_{66}N_4O_{20}$: C, 66.15; H, 5.09; N, 4.29 % Trouvée C, 60.15 ; H, 4.93 ; N, 2.72.

1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.86 d (8H, pyr), 8.12 d (4H, ortho-phényl), 7.39 d (4H, méta-phényl), 8.59 m (4H, ortho-phényl), 8.22 d (2H para-phényl), 7.78 m (4H méta-phényl), 5.48 m (6H, H_1 , H_2 , H_3 "ose"), 5.33 m (2H, H_4 "ose"), 4.44 dd et 4.31 dd (4H, H_6 "ose"), 4.07 m (2H, H_5 "ose"), 2.23 s, 2.06 m (24H, acétyl), -2.78 s (2H, NH).

- Méso-5,15 di (para- β -D-glucosyloxy-phényl) 10,20 di (phényl) porphyrine, (23).

Anal. Calc pour $C_{56}H_{50}N_4O_{12} \cdot 4H_2O$: C, 64.44; H, 5.56; N, 5.37.% Trouvée C, 64.93 ; H, 5.0 ; N, 5.32.

1H RMN (pyridine d_5): δ (ppm) 9.07 s, 9.04 s, 9.02 s, 9.01 s (8H pyr), 8.34 m (8H, phényl), 8.27 m (2H, phényl), 7.99 broad (2H, OH H_3 "ose"), 7.82 m (8H, phényl), 7.58 large (2H, OH H_4 "ose"), 6.91 t (2H, OH H_6 "ose"), 6.02 d (2H, H_1 "ose" $J = 8$ Hz), 4.70 m (2H, H_6 "ose"), 4.52 m (8H, H_2 , H_3 , H_4 , H_6 "ose"); 4.36 m (2H, H_5 "ose"), -2.38 s (2H, NH).

- Méso-5,10,15 tri (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-glucosyloxy-phényl) 20 mono (phényl) porphyrine, (24).

Anal. Calc pour $C_{88}H_{84}N_4O_{30}$: C, 63.00; H, 5.05; N, 3.34 %. Trouvée C, 65.32 ; H, 5.13 ; N, 3.92.

1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.87 s (8H, pyr), 8.15 d (6H, ortho-phényl "ose"), 7.40 d (6H, méta-phényl "ose"), 8.53 m (2H, ortho-phényl), 8.22 d (1H, para-phényl), 7.78 m (2H, méta-phényl), 5.48 m (9H, H_1 , H_2 , H_3 "oses"), 5.33 d (3H, H_4 "ose"); 4.44 dd et 4.33 dd (6H, H_6 "ose"), 4.07 m (3H, H_5 "ose"), 2.23 s, 2.11 m (36H, acétyl), -2.78 s (2H, NH).

- Méso-5,10,15 tri (para- β -D-glucosyloxy-phényl) 20 mono (phényl) porphyrine: (25).

Anal. Calc pour $C_{62}H_{59}N_4O_{18}$: C, 53.99; H, 5.14; N, 4.88.% Trouvée C, 49.89; H, 4.55; N, 3.43.

1H RMN (pyridine d_5): δ (ppm) 9.05 s, 9.02 s, 9.01 s, 8.99 s (8H, pyr), 8.35 m (8H, phényl), 7.95 large

(3H, OH H₃ "ose"), 7.81 m (8H, phényl), 7.54 (3H, OH H₂"ose"), 7.47 large (3H, OH H₃ "ose"), 6.87 t (3H, OH H₆ "ose"), 6.01 d (3H, H₁ "ose", $J = 8$ Hz), 4.68, 4.49 m (6H, H₆ "ose"), 4.53 m (3H, H₂, H₃, H₄ "ose"), 4.36 m (3H, H₅ "ose"), -2.37 s (2H, NH).

- Méso-5,10,15,20 tétrakis (para-2,3,6-2',3',4',6'-hepta-acétyl- β -D-maltosyloxy-phényl) porphyrine, (26).

Anal. Calc pour C₁₄₈H₁₆₆N₄O₇₂: C, 56.38; H, 5.31 N, 1.78 %. Trouvée C, 55.95; H, 5.32; N, 1.61.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 8.84 s (8H, pyr), 8.13 d (8H, ortho-phényl, $J = 8$ Hz), 7.37 d (8H, méta-phényl, $J = 8$ Hz), 5.46 m, 5.10 m, 4.62 m, 4.25 m, 4.14 m (56H, "ose"), 2.2 à 2.0 (84H acétyl), -2.79 s (2H, NH).

- Méso-5,10,15,20 tétrakis (para- β -D-maltosyloxy-phényl) porphyrine, (27).

Anal. Calc pour C₉₂H₁₀₈N₄O₄₄, 7CH₂ClCH₂Cl: C, 47.75; H, 5.14; N, 2.10 %. Trouvée C, 45.85; H, 4.73; N, 2.14.

¹H RMN (Pyridine d₅) δ (ppm) .

- Méso-5,10 di (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-galacto-syloxy-phényl) 15,20 di (phényl) porphyrine, (28).

Anal. Calc pour C₇₂H₆₆N₄O₂₀, 2H₂O: C, 64.38; H, 5.25; N, 4.17 % Trouvée C, 64.83; H, 5.18; N, 3.97.

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.84 s (8H, pyr), 8.21 t (4H, phényl), 8.14 d (4H, phényl "ose"), 7.77 m (6H, phényl), 7.37 d (4H, phényl "ose"), 5.70 q (2H, H₂ "ose"), 5.61 d (2H, H₄ "ose"), 5.41 d (2H, H₁ "ose", $J = 8$ Hz), 5.27 q (2H, H₃ "ose"), 4.33 m (4H, H₆ "ose", 2H, H₅ "ose"), 2.26 s, 2.23 s, 2.08 s, 2.07 s (24H, acétyl), -2.79 s (2H, NH).

- Méso-5,10,15 tri (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-galacto-syloxy-phényl) 20 mono (phényl) porphyrine, (30).

Anal. Calc pour $C_{88}H_{84}N_4O_{30}$, $3H_2O$: C, 61.04; H, 5.24; N, 3.24 %. Trouvée C, 60.87; H, 5.18; N, 3.19.

1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.85 s, 8.84 s (8H, pyr), 8.22 m (2H, phényl), 8.20 d (6H, phényl "ose"), 7.78 m (3H, phényl), 7.43 d (6H, phényl "ose"), 5.72 q (3H, H_2 "ose"), 5.58 d (3H, H_4 "ose"), 5.44 d (3H, H_1 "ose", $J = 8$ Hz), 5.29 q (3H, H_3 "ose"), 4.33 m (6H, H_6 "ose", 3H, H_5 "ose"), 2.29 s, 2.28 s, 2.5 s, 2.24 s, 2.19 s, 2.14 s, 2.13 s, 2.12 s, 2.11 s (36H, acétyl), -2.77 s (2H, NH)

10 - Méso-5,10,15 tri (para- β -D-galactosyloxy-phényl)-20 mono (phényl) porphyrine, (31).

Anal. Calc pour $C_{62}H_{59}N_4O_{18}$, $7H_2O$: C, 58.44; H, 5.77; N, 4.40. % Trouvée C, 58.35; H, 5.39; N, 4.49.

1H RMN (pyridine d_5): δ (ppm) 9.02 s, 9.00 dd, 15 9.01 s (8H, pyr), 8.34 m (2H, phényl), 8.24 dd (6H, phényl "ose"), 7.78 dd (6H, phényl "ose"), 7.76 large (3H, OH H_2 "ose"), ? m (3H, phényl), 7.16 (3H, OH H_5 "ose"), 6.91 large (3H, OH H_6 "ose"), 6.74 large (3H, OH H_4 "ose"), 5.96 d (3H, H_1 "ose", $J = 8$ Hz), 4.75 m (3H, H_2 "ose"), 4.59 m (3H, H_4 "ose"), 20 "ose"), 4.47 m (9H, H_6 H_5 , H_3 "ose"), -2.40 s (2H, NH).

- Méso-5,10,20 tri (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-glucosyloxy-phényl) 20 mono (undecanyl) porphyrine, (32).

Anal. Calc pour $C_{91}H_{102}N_4O_{30}$: C, 63.11; H, 25 5.94, N 3.24 % Trouvée: C, 68.69; H, 7.96, N, 3.84.

1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.48 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.90 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.78 s (4H, pyr), 8.10 d (6H, phényl, $J = 8$ Hz), 7.37 d (6H, phényl, $J = 8$ Hz), 5.47 m (9H, H_1 , H_2 , H_3 "ose"), 5.32 q (3H, H_4 "ose"), 4.95 t (2H, 30 $CH_2\alpha$), 4.37 m (6H, H_6 "ose"), 4.06 m (3H, H_5 "ose"), 2.50 m (2H, $CH_2\beta$), 2.23 s, 2.20 s, 2.12 s, 2.10 s, (36H, acétyl), 1.80 q (6H, $CH_2\gamma$), 1.24 large (14H, CH_2), 0.85 t (3H, CH_3), -2.72 s (2H, NH).

35 - Méso-5,10,15 tri (para- β -D-glucosyloxy-phényl) 20 mono (undecanyl) porphyrine, (33).

Anal. Calc pour $C_{67}H_{78}N_4O_{18}$: C, 65.57; H, 6.41; N, 4.56 % Trouvée: C, 65.20; H, 6.61; N, 4.17.

1H RMN (pyridine d_5): δ (ppm) 9.84 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 9.07 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.99 s (4H, pyr), 8.22 d (6H, phényl, $J = 8$ Hz), 7.96 m (3H, OH), 7.79 d (6H, phényl, $J = 8$ Hz), 7.77 m (3H, OH), 7.54 m (3H, OH), 6.85 m (3H, OH), 5.60 m (3H, H_1 "ose"), 4.67 m (H, "ose"), 4.53 m (H, "ose"), 4.34 m (H, "ose"), 2.62 m (2H, $CH_2\beta$), 1.80 m (2H, $CH_2\gamma$), 1.48 m (2H, $CH_2\delta$), 1.24 m, 1.15 m (12H CH_2), 0.79 t (3H, CH_3), -2.29 s (2H, NH).

- Méso-5,15 di (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-glucosyloxy-phényl) 10,20 di (undecanyl) porphyrine, (34).

Anal. Calc pour $C_{82}H_{102}N_4O_{20}$: C, 67.29; H, 7.02; N, 3.83 % Trouvée: C, 66.23; H, 8.31; N, 4.04.

1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.41 d (4H pyr, $J = 5$ Hz), 8.85 d (4H pyr, $J = 5$ Hz), 8.10 d (4H phényl, $J = 8$ Hz), 7.37 d (4H phényl, $J = 8$ Hz), 5.47 m (6H H_1 , H_2 , H_3 "ose"), 5.21 q (2H, H_4 "ose"), 4.95 t (4H, $CH_2\alpha$), 4.37 m (2H, H_6 "ose"), 4.06 m (2H, H_5 "ose"), 2.50 m (4H, $CH_2\beta$), 2.23 s, 2.13 s, 2.11 s, 2.10 s, (24H, acétyl), 1.77 q (4H, $CH_2\gamma$), 1.24 large (28H, CH_2), 0.85 t (6H, CH_3), -2.72 s (2H, NH).

- Méso-5,15 di (para- β -D-glucosyloxy-phényl) 10,20 di (undecanyl) porphyrine, (35).

Anal. Calc pour $C_{66}H_{86}N_4O_{12}$: C, 70.31; H, 7.69; N, 4.97 % Trouvée: C, 71.21; H, 7.12; N, 4.39.

1H RMN (pyridine d_5): δ (ppm)

- Méso-5,10 di (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-glucosyloxy-phényl) 15,20 di (undecanyl) porphyrine, (36).

Anal. Calc pour $C_{82}H_{102}N_4O_{20}$: C, 67.29; H, 7.02; N, 3.83 % Trouvée: C, 66.87; H, 7.45; N, 4.33.

1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.54 s (2H, pyr), 9.41 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.81 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.70 s (2H, pyr), 8.05 d (4H, phényl, $J = 8$ Hz), 7.33 d (4H, phényl,

$J = 8 \text{ Hz}$), 5.43 d (6H, H_1 , H_2 , H_3 "ose"), 5.27 q (2H, H_4 "ose"), 4.35 t (4H, $\text{CH}_2\alpha$), 4.38 dt (2H, H_6 "ose"), 4.29 dt (2H, H_6 "ose"), 4.03 m (2H, H_5 "ose"), 2.52 m (4H, $\text{CH}_2\beta$), 2.19 s (6H, acétyl), 2.08 s (24H, acétyl), 1.77 q (4H, $\text{CH}_2\gamma$),
 5 1.23 large (28H, CH_2), 0.83 t (6H, CH_3), -2.74 s (2H, NH).

- Méso-5,10 di (para- β -D-glucosyloxyphényl) 15,20 di (undécanyl) porphyrine, (37).

Anal. Calc pour $\text{C}_{66}\text{H}_{86}\text{N}_4\text{O}_{12}$: C, 70.31; H, 7.69 ; N, 4.97 % Trouvée: C, 69.87; H, 7.29 ; N, 5.27.

10 ^1H RMN (pyridine d_5 : $\delta(\text{ppm})$

- Méso-5,15 di (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-maltosyloxy-phényl) 10,20 di (undécanyl) porphyrine, (40).

Anal. Calc pour $\text{C}_{106}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{50}$: C, 56.23; H, 5.97; N;2.47 % Trouvée: C, 55.98; H, 5.38; N;2.75.

^1H RMN (CDCl_3 : $\delta(\text{ppm})$

- Méso-5,15 di (para- β -D-maltosyloxy-phényl) 10,20 di (undécanyl) porphyrine, (41).

Anal. Calc pour $\text{C}_{78}\text{H}_{106}\text{N}_4\text{O}_{22}$: C, 64.56; H, 7.36; N, 3.86 % Trouvée: C, 64.07; H, 7.03; N, 4.12.

^1H RMN (pyridine d_5 : $\delta(\text{ppm})$

- Méso-5,10 di (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-maltosyloxy-phényl) 15,20 di (undécanyl) porphyrine, (42).

25 Anal. Calc pour $\text{C}_{106}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{50}$: C, 56.23; H, 5.97; N;2.47 % Trouvée: C, 55.98; H, 5.32; N;3.05.

^1H RMN (CDCl_3 : $\delta(\text{ppm})$

- Méso-5,10 di (para- β -D-maltosyloxy-phényl) 15,20 di (undécanyl) porphyrine, (43).

30 Anal. Calc pour $\text{C}_{78}\text{H}_{106}\text{N}_4\text{O}_{22}, 2\text{H}_2\text{O}$: C, 62.97; H, 7.45; N, 3.77 % Trouvée: C, 62.57; H, 7.96; N, 3.27.

^1H RMN (pyridine d_5 : $\delta(\text{ppm})$

- Méso-5,10,15 tri (para-2,3,4,6-tétraacétyl-β-D-malto-syloxy-phényl) 20 mono (undécanyl) porphyrine, (44).

Anal. Calc pour $C_{127}H_{150}N_4O_{75}$, $3H_2O$: C, 51.07;

5 H, 5.26; N;1.88 % Trouvée: C, 51.37; H, 4.98; N;1.76.

1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.47 d (2H, pyr $J = 5$ Hz), 8.90 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.78 s (4H, pyr), 8.12 d (4H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.09 d (2H, phényl, $J = 8$ Hz), 7.37 d (4H, phényl, $J = 8$ Hz), 7.35 d (2H, phényl, $J = 8$ Hz), 5.47 m (H, "ose"), 5.33 m (H, "ose"), 5.0 m (H, "ose" + 6H, $CH_2\alpha$), 10 4.33 m (H, "ose"), 2.54 m (2H, $CH_2\beta$), 2.20 s, 2.18 s, 2.16 s, 2.15 s, 2.14 s, 2.13 s, 2.11 s, 2.10 s, 2.04 s, 2.02 s (63H, acétyl); 1.80 q (2H, $CH_2\gamma$), 1.24 large (14H, CH_2), 0.86 m (3H, CH_3), -2.76 s (2H, NH).

15 - Méso-5,10,15 tri (para-β-D-maltosyloxyphényl) 20 mono (undecanyl) porphyrine, (45).

Anal. Calc pour $C_{85}H_{108}N_4O_{33}$: C, 59.57; H, 6.35; N, 3.27 % Trouvée: C, 60.32; H, 6.07; N, 3.55.

1H RMN (pyridine d_5): δ (ppm)

20 - Méso-5,10,di (para-2,3,4,6-tétraacétyl-β-D-glucosyloxy-phényl) 15,20 di (butyl) porphyrine, (48).

Anal. Calc pour $C_{68}H_{74}N_4O_{20}$, $2H_2O$: C, 62.66; H, 6.03; N,4.30 % Trouvée: C, 62.12; H, 6.34; N,4.08.

25 1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.42 d (4H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.84 d (4H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.10 d (4H, phényl, $J = 8$ Hz), 7.37 d (4H, phényl, $J = 8$ Hz), 5.48 d (2H, H_1 "ose" $J = 8$ Hz), 5.47 m (4H, H_2 , H_3 "ose"), 5.30 m (2H, H_4 "ose"), 4.96 t (4H, $CH_2\alpha$), 4.45 dd (2H, H_6 "ose"), 4.28 dd (2H, H_6 "ose"), 30 4.06 m (2H, H_5 "ose"), 2.49 m (4H, $CH_2\beta$), 2.23 s, 2.13 s, 2.11 s, 2.10 s (24H, acétyl), 1.78 m (4H, $CH_2\gamma$), 1.10 t (6H, CH_3), -2.72 s (2H, NH).

- Méso-5,15 di (para-β-D-glucosyloxy-phényl) 10,20 di (butyl) porphyrine, (49).

Anal. Calc pour $C_{44}H_{43}N_4O_6$: C, 73.0; H, 5.99; N, 7.74 % Trouvée: C, 72.32; H, 5.34; N, 7.19.

1H RMN (pyridine d_5): δ (ppm)

5 - Méso-5,10,di (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-glucosyloxy-phényl) 15,20 di (butyl) porphyrine, (50).

Anal. Calc pour $C_{68}H_{74}N_4O_{20}$: C, 64.45; H, 5.89; N, 4.42 % Trouvée: C, 63.68; H, 5.73; N, 4.39.

1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.57 s (2H, pyr), 9.44 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.84 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.72 s (2H, pyr), 8.08 d (4H, phényl, $J = 8$ Hz), 7.35 d (4H, phényl, $J = 8$ Hz), 5.47 d (2H, H_1 "ose" $J = 8$ Hz), 5.47 m (4H, H_2 , H_3 "ose"), 5.32 m (2H, H_4 "ose"), 4.99 t (4H, $CH_2\alpha$), 4.41 dd (2H, H_6 "ose"), 4.28 dd (2H, H_6 "ose"), 4.05 m (2H, H_5 "ose"), 2.54 m (4H, $CH_2\beta$), 2.21 s, 2.11 s, 2.10 s, 2.09 s (24H, acétyl), 1.83 m (4H, $CH_2\gamma$), 1.14 t (6H, CH_3), -2.72 s (2H, NH).

20 - Méso-5,10 di (para- β -D-glucosyloxy-phényl) 15,20 di (butyl) porphyrine, (51).

Anal. Calc pour $C_{44}H_{43}N_4O_6$: C, 73.0; H, 5.99; N, 7.74 % Trouvée: C, 72.39; H, 6.25; N, 7.39.

1H RMN (pyridine d_5): δ (ppm) 9.83 s (2H, pyr), 9.71 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 9.01 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.94 s (2H, pyr), 8.18 d (4H, phényl, $J = 8$ Hz), 7.78 d (4H, phényl, $J = 8$ Hz), 5.98 d (2H, H_1 "ose" $J = 8$ Hz), 5.08 m (6H, H_2 , H_3 , H_4 "ose"), 4.94 t (4H, $CH_2\alpha$), 4.52 m (6H, H_6 , H_5 "ose"), 2.54 m (4H, $CH_2\beta$), 1.74 m (4H, $CH_2\gamma$), 1.02 t (6H, CH_3), -2.23 s (2H, NH).

30 - Méso-5,10,15 tri (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-glucosyloxy-phényl) 20 mono (butyl) porphyrine, (52).

Anal. Calc pour $C_{84}H_{88}N_4O_{30}$: C, 61.76; H, 5.43, N, 3.43 % Trouvée: C, 61.07; H, 5.41, N, 3.31.

1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.49 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.90 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.78 s (4H, pyr), 8.12 d

(4H, phényl, $J = 8$ Hz), 8.08 d (2H, phényl, $J = 8$ Hz), 7.37 d (4H, phényl), 7.35 d (2H, phényl), 5.46 m (6H, H_1 , H_2 , H_3 "ose"), 5.32 m (3H, H_4 "ose"), 5.02 t (4H, $CH_2\alpha$), 4.43 dd (3H, H_6 "ose"), 4.30 dd (3H, H_6 "ose"), 4.04 m (3H, H_5 "ose"), 2.53 m (2H, $CH_2\beta$), 2.22 s, 2.21 s, 2.16 s, 2.102 s, 2.11 s, 2.10 s, 2.09 s (36H, acétyl), 1.83 m (2H, $CH_2\gamma$), 1.1 t (3H, CH_3), -2.77 s (2H, NH).

- Méso-5,10,15 tri (para- β -D-glucosyloxy-phényl) 20 mono (butyl) porphyrine, (53).

10 Anal. Calc pour $C_{60}H_{64}N_4O_{18}$: C, 63.82; H, 5.71; N, 4.96 % Trouvée: C, 63.43; H, 5.98; N, 5.28.

1H RMN (pyridine d_5): δ (ppm) 9.76 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 9.05 d (2H, pyr, $J = 5$ Hz), 8.99 s (4H, pyr), 8.23 d (6H, phényl, $J = 8$ Hz), 7.95 m (3H, OH), 7.81 d (4H, phényl, $J = 8$ Hz), 7.77 d (2H, phényl, $J = 8$ Hz), 7.48 m (3H, OH), 6.85 m (3H, OH), 6.0 m (3H, H_1 "ose"), 5.07 m (3H, H_4 "ose", 2H, $CH_2\alpha$), 4.70 m, 4.53 m, 4.33 m (9H, H_6 , C_5 "ose"), 2.55 m (2H, $CH_2\beta$), 1.71 m (2H, $CH_2\gamma$), 1.01 t (3H, CH_3), -2.30 s (2H, NH).

20 - Méso-5,10,20 tri (para-2,3,4,6-tétraacétyl- β -D-glucosyloxy-phényl) 20 mono (2,3,4,5,6 pentafluorophényl) porphyrine, (54).

Anal. Calc pour $C_{86}H_{79}N_4O_{30}F_5$: C, 59.23; H, 4.57; N; 3.21 % Trouvée: C, 59.08; H, 4.87; N; 3.47.

25 1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.84 s (6H, pyr), 8.82 s (2H, pyr), 8.10 d (2H, phényl), 8.02 d (4H, phényl), 7.38 d (2H, phényl), 7.14 d (4H, phényl), 5.49 d (3H, H_1 ose $J = 8$ Hz \pm 6H, H_2 et H_3), 5.23 m (3H, H_4 ose), 4.35 m (6H, H_6 ose), 4.11 m (3H, H_5 ose), 2.21 s, 2.17 s, 2.10 s, 2.04 s (36 H acétyl), -2.70 s (2H, NH).

30 - Méso-5,10,15 tri (para- β -D-glucosyloxy-phényl) 20 mono (2,3,4,5,6 pentafluorophényl) porphyrine, (55).

Anal. Calc pour $C_{62}H_{55}N_4O_{18}F_5$: C, 60.08; H, 4.48; N, 4.52 % Trouvée: C, 59.69; H, 4.76; N, 4.24.

1H RMN (pyridine d_5): δ ppm)

Spectres optiques

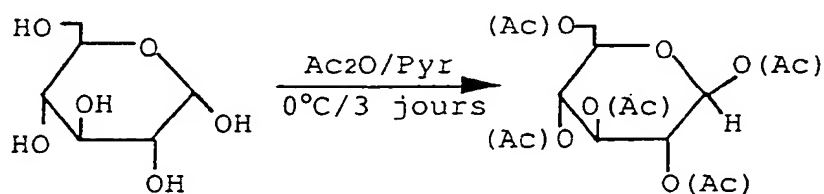
5

Composés	λ nm (ϵ mmole.l $^{-1}$)
14*	421 (499.5), 517 (19.9), 553 (11.2), 592 (7), 648 (6)
15"	417 (462.8), 516 (17.3), 552 (11.5), 590.5 (6.4), 646.5 (6.1)
16*	419 (463.2), 514.5 (22.5), 549 (10), 590 (8.7), 645 (6)
17**	415 (289), 513 (13), 547 (6), 588.5 (5), 644 (3.6)
18*	421 (454.6), 517.5 (19.3), 554 (11.4), 592 (7.4), 648 (6.4)
19**	417 (477), 515 (19.7), 551.5 (13.8), 592 (8.5), 648 (8.3)
20*	419.5 (382), 516 (18.1), 551 (9.9), 590.5 (7.2), 647 (5.7)
27""	417 (445), 517 (17.5), 554 (12.5), 590 (8.3), 645.5 (7.8)
28*	419 (441), 516 (17.5), 552 (9), 592 (6), 646.5 (5)
30*	420 (468.8), 516 (18.6), 552.5 (10), 592 (6.3), 648 (5.5)
31**	416.5 (411.5), 515 (16.7), 551 (10), 591 (5.7), 647.5 (5.2)
32*	420 (419), 518 (16.7), 553 (9.4), 594 (5), 650 (5.2)
33"	416 (399), 516 (15.2), 552 (9.4), 592 (4.6), 649 (4.8)
34*	419 (437), 518 (18.4), 554 (10.6), 596 (5.2), 652 (6.9)
35**	418 (385), 518 (14), 553 (8.3), 598 (4), 655 (5.2)
36*	419 (429), 519 (15.7), 554 (9.2), 596 (4.5), 653 (5.5)
37**	418 (346), 518 (13.7), 553 (8.8), 598 (3.9), 655 (5)
40*	419 (429), 518 (18), 554 (10.2), 596 (5), 652 (6.4)
41**	418 (323), 518 (13.3), 552 (8.4), 598 (3.2), 655 (4.9)
42*	419 (404), 518 (17), 554 (9.7), 596 (4.9), 652 (6)
43**	418 (351), 518 (14.1), 552 (9), 598 (3.9), 655 (5.1)

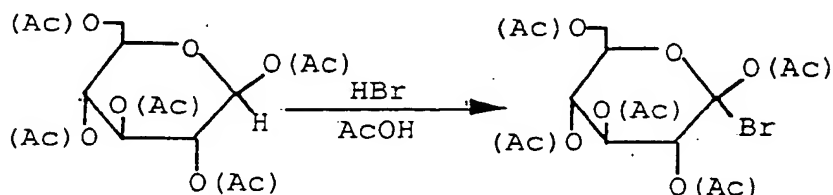
44*	420(432), 518(17.2), 553(10.1), 594(5.6), 650(5.5)
45	416(402), 516(15.7), 552(9.6), 592(4.8), 649(4.9)
48*	419.5 (402), 518.5 (13.6), 553 (9.1), 596 (6), 653 (5.9)
49	419(428), 518(18), 554(10.2), 596(5), 652(6.6)
50*	418(392), 518(14.2), 553(8.5), 598(4), 655(5.3)
51**	418(364), 518(14.1), 553(9.1), 598(4), 655(5.1)
54*	419 (410), 514 (27.4), 549 (12.5), 589 (10), 645 (6.3)
55**	415.5 (363), 513 (16.2), 549 (7.1), 589 (5), 645 (3)

Spectres U.V. Visible des porphyrines glycosilées dans *CHCl₃, ** THF/H₂O (23/2,v/v); " MeOH/ H₂O (24/1,v/v).

Les dérivés décrits ci-dessus sont préparés à partir de benzaldéhydes glycosilés obtenus par condensation d'un α -bromo-sucre sur un hydroxybenzaldéhyde; les fonctions alcools en position 2,3,4,6 des monosaccharides et en positions 2,3,4,6 et 2',3',4',6' des disaccharides, de ces bromo-sucres sont protégés par tous moyens classiquement utilisés. Cette condensation est effectuée en milieux basique biphasique selon la méthode décrite par Halazy, S. et al (Halazy, S., Berges, V., Ehrhard, A., et Danzin, C. (1990) Bioorg. Chem. 18, 330). On peut citer à cet égard, l'exemple réactionnel consistant à soumettre du glucose à l'action de l'anhydride acétique en présence de pyridine, pendant une durée de trois jours à une température de 0°C, selon la réaction :

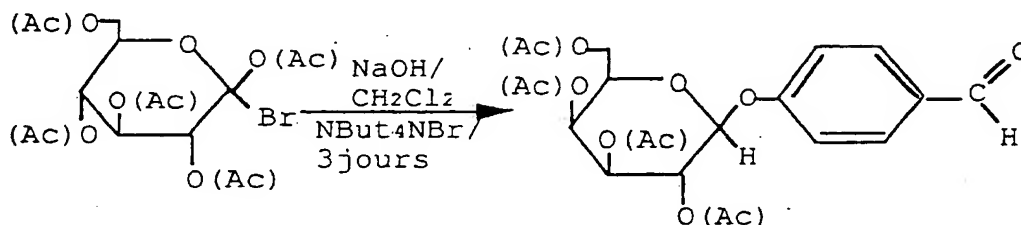


Puis à faire réagir le peracétylé obtenu à l'étape précédente avec de l'acide bromhydrique en présence d'acide acétique, selon la réaction :



5

Et enfin, à soumettre l'alpha-bromosucrose obtenu à l'étape précédente, à l'action de l'hydroxybenzaldéhyde en présence de soude et d'un agent de transfert de phase dans un mélange biphasique d'eau et de dichlorométhane pendant une durée de trois jours, selon la réaction :



15

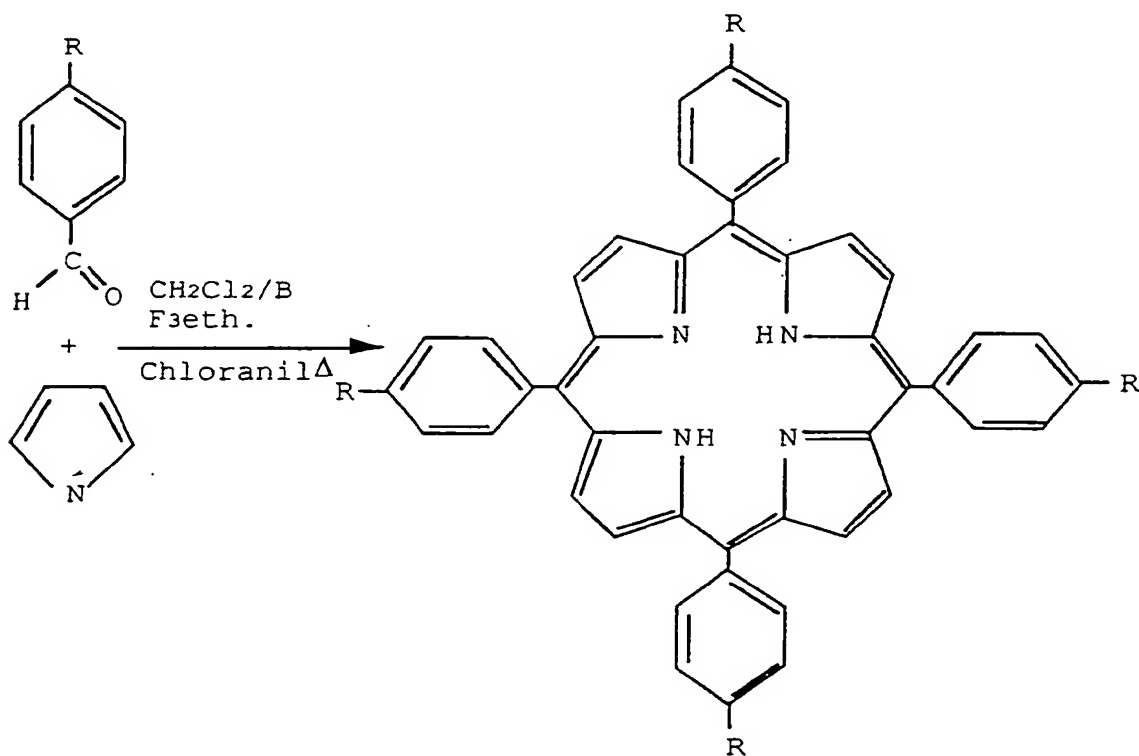
Les porphyrines méso-substituées sont synthétisées par condensation d'un aldéhyde glycosilé avec le pyrrole, par catalyse acide selon les méthodes traditionnelles à reflux soit dans la pyridine (Rothmund, P. (1935) J. Amer. Chem. Soc. 57, 2010 ; Rothmund, P., et Menotti, A. R. (1941) J. Amer. Chem. Soc. 63, 267 ; Rothmund, P., et Menotti, A. R. (1948) J. Amer. Chem. Soc. 70, 1808), dans l'acide acétique (Datta-Gupta, N., et Bardos, T. J. (1966) J. Heterocyclic Chem. 3, 495) ou dans un mélange acide acétique/pyridine (Treibs, A., et Häberle, N. (1968) Liebigs Ann. Chem. 718, 183). Elles peuvent être également synthétisées selon la méthode décrite par Lindsey (Lindsey,

J. S., Hsu, H. C., et Schreiman, I. C. (1886) Tetrahedron Lett. 22, 931 ; Lindsey, J. S., Schreiman, I. C., Hsu, H. C., Kearney, P. C., et Marguerettaz, A. M. (1887) J. Org. Chem. 52, 827 ; Wagner, R. J., Lawrence, D. S., et Lindsey, J. S.

5 (1887) Tetrahedron Lett. 28, 3069 ; Kihn-Botulinsky, M., et Meunier, B. (1887) B. Inorg. Chem. 27, 209 ; Van der Made, A. W., Hoppenbrouwer, E. J. H., Nolte, R. J., et Drenth, W. (1888) Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 107, 15). On peut citer à cet égard, l'exemple réactionnel consistant à soumettre un

10 hydroxybenzaldéhyde O-glycosilé substitué en para par du glucose (symbolisé par R dans le schéma ci-dessous) à l'action d'un agent acide tel que le BF₃ étherate, l'acide trifluoroacétique, l'acide monochloroacétique, dans un solvant organique tel que le dichlorométhane, le chloroforme,

15 le xylène, puis dans certains cas à l'action d'un agent oxydant tel que le chloramil ou le DDQ, selon la réaction :



Les méthodes utilisées pour préparer des porphyrines tétraglycosilées peuvent être étendues à la synthèse de porphyrines méso-mono, di, ou tri-glycosilées. La synthèse de méso 5,10,15,20-tétraarylporphyrines dont un ou deux des quatre radicaux méso-phényles sont substitués a été décrite pour la première fois par Little, R. G. et al. (Little, R. G., Anton, J. A., Loach, P.A., et Ibers, J. (1975) J. Heterocyclic Chem. 12, 343). La condensation d'un mélange équimoléculaire d'un aldéhyde non glycosilé et d'un aldéhyde glycosilé avec quatre équivalents de pyrrole selon les méthodes précédemment citées, conduit à l'obtention des différentes porphyrines polyglycosilées.

La condensation de deux équivalents de benzaldéhyde glycosilé et de deux équivalents d'alkylaldéhyde et quatre équivalents de pyrrole selon les méthodes précédentes permet d'obtenir les porphyrines glycosilées mixtes méso-aryl-alkyl.

Dans le cas de l'obtention de plusieurs dérivés de porphyrines, ceux-ci sont séparés par chromatographie d'absorption sur gel de silice. Leur purification est effectuée par une seconde chromatographie d'absorption et une recristallisation.

Les groupements de protection des sucres, tel que l'acétyl, sont libérés en appliquant les méthodes générales déjà décrites dans l'art antérieur (Green, T. W., et Wulfs, P. G. M., dans "protecting groups in organic synthesis" Ed. J. Wiley et Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991). Par exemple, dans le cas de groupements de protection du type acétyl, les fonctions alcools sont libérées par traitement au méthanolate de sodium dans le méthanol (Zemplén, G., Gerecs, A., et Haracsy, I., (1936) Ber. 69, 1827). Les porphyrines glycoconjuguées sont purifiées par filtration sur gel et recristallisation.

Une étude pharmacologique des dérivés selon l'invention a permis de mettre en évidence des propriétés

interessantes dans le domaine des traitements photodynamiques antitumoraux ainsi que dans le domaine des traitements antiviraux photodynamiques ou non.

En outre, l'utilisation des colorants photosensibles, dans le diagnostic des cancers, a fourni aux cliniciens de nouvelles perspectives pour les explorations corporelles. Dès 1950, Schwartz et al. ont proposé d'utiliser les propriétés de fluorescence et d'accumulation des porphyrines dans les cellules tumorales pour permettre la localisation de ces cellules (Schwartz, S., Absolon, K., Vermund, H. (1955) Un. Minnesota Med. 27, 7 ; Kesel, D. (1984) Photochem. Photobiol. 39, 851 ; Kessel, D., IEEE J. Quantum Electronics (1987), QE23, 1718).

Il a été proposé d'injecter le colorant et plus particulièrement de dérivés de l'hématoporphyrine (HpD) plus ou moins purifiés, puis après une incubation de durée variable d'irradier, par une lumière à une longueur d'onde de 400 nm, la ou les zones suspectées d'être cancéreuse. Le colorant fixé au niveau des cellules tumorales fluoresce et permet la localisation de la tumeur (Benson, R., Farrow, G., Kinsey, J., Cortese, D., Zinke, D., Utz, D. C. (1979) Maya Clin. Proc. 39, 146 ; Hayata, Y., Kato, H. (1983) Japan Ann. Thorac. Surg. 3, 203).

La localisation de dérivés de l'hématoporphyrine dans les tissus néoplasiques apparaît dériver d'une affinité initiale pour les lipoprotéines circulantes de basse densité (Barel, A., Jori, G., Perin, A., Romandini, P., Pagan, A., Buffanti, S. (1986) Cancer Lett. 32, 145). Cependant, en raison de la faible sélectivité des dérivés de l'hématoporphyrine pour les cellules tumorales, la localisation de celles-ci par fluorescence est peut précise.

Or, la spécificité des dérivés de l'invention pour les cellules tumorales ou les virus en font des outils privilégiés pour détecter *in vivo* ou *in vitro* l'existence d'une tumeur ou d'une infection virale.

Une analyse *in vitro* permet de réaliser un diagnostic sur un prélèvement d'un organe ou d'un tissu profond, lequel n'est pas facilement accessible par la lumière et donc pose des problèmes dans le cas d'une
5 investigation *in vivo*.

L'invention concerne donc aussi les procédés de diagnostic *in vitro* de la présence d'une tumeur ou d'une infection virale, consistant à prélever un échantillon cellulaire d'un sujet, à faire incuber ledit échantillon avec
10 au moins un dérivé de l'invention, puis à irradier ledit échantillon par une lumière d'une longueur d'onde comprise entre 350 et 800 nm, et enfin d'identifier la présence de cellules tumorales ou de virus par une méthode colorimétrique appropriée, éventuellement par comparaison avec un même
15 échantillon témoin.

La combinaison des porphyrines et de la lumière constitue donc aussi une alternative à la photochimiothérapie conventionnelle du psoriasis, traité auparavant par le psoralène (Baley, H., Gasparro, F.,
20 Edelson, R. (1987) TIPS 8, 138). Le psoriasis est caractérisé par une prolifération cellulaire anormale et par un système vasculaire riche; il peut être traité par une seule injection de HpD suivie d'une irradiation par une lumière rouge (Berns, M. W., Rettenmaier, M. A., Mc Culloch, J. L., Coffey, J.,
25 Wile, A. G., Berman, M. L., Disaia, P. J., Weinstein, G. D. (1984), Lasers Surg. Med. 4, 73).

Les HpD présentent une forte affinité pour les plaques athéromateuses (Kessel, D., Cheng, M-L. (1984), Photochem. Photobiol., 59). Les études pharmacologiques
30 suggèrent que l'athérosclérose peut être traitée efficacement par des photosensibilisateurs associés à une irradiation lumineuse à une dose telle que la paroi artérielle soit préservée.

Enfin, il a été montré récemment que
35 l'utilisation conjointe de la lumière et d'un colorant

- tétrapyrrolique comme les HpD est efficace pour inactiver *in vitro* des bactéries gram- ou gram+ (Malik, Z., Ladan, H., Nitzan, Y. (1992) J. Photochem. Photobiol. B. 14, 262 ; Nitzan, Y., Malik, Z., Ehrenberg, B. (1991) Photobiology Ed. E. Riklis Plenum Press, New York 815 ; Malik, Z., Hanania, J., Nitzan, Y. (1990) J. Photochem. Photobiol. B. 5, 281).

Ces résultats permettent donc d'envisager l'utilisation de dérivés de l'invention en tant que photosensibilisateurs contre le psoriasis, contre les plaques athéromateuse et comme antibactérien.

I - Activité antitumorale

Plusieurs des dérivés de l'invention sont actifs, sous une irradiation lumineuse à une longueur d'onde comprise entre 350 et 800 nm, sur les cellules tumorales dans lesquelles ces dérivés sont capables de s'accumuler.

Une étude pharmacologique a été réalisée :

- *in vitro*, sur une lignée de cellules cancéreuses humaines (cellules KB) (Margaron, P., Tempette, C., Dendane, Y-M., Gaspard, S., Giannotti, C., et Werner, G-H. (1989) C. R. Acad. Sci. Paris, série II, 309, 1159);

- *in vivo*, sur fibrocarcinomes FR3T3t greffés sur le rat Fisher (Guerquin-Kern, J-L., Leteurtre, F.; Croisy, A, et Lhoste, J-M. (1991) Cancer Res. 51, 5770).

25

1) Etude pharmacologique *in vitro* sur les cellules KB

a) Méthode

Pour ces tests de phototoxicité *in vitro*, les dérivés de porphyrines testés ont été dissous dans le DMSO. La solution obtenue est diluée dans le PBS contenant des ions Ca^{++} et Mg^{++} et 0,1% de glucose, à des concentrations variant de 10 μM à 0,004 μM , puis incubée 3 heures avec une culture de la lignée cancéreuse humaine de cellules KB.

Les cultures cellulaires sont ensuite rincées avec le milieu de culture, puis irradiées pendant 15 à 30 minutes par une source lumineuse de longueur d'onde $\lambda > 550$ nm.

- 5 Après remise en culture des cellules pendant 18 heures, le pourcentage de mortalité est évalué par une méthode colorimétrique au rouge neutre.

b) Résultats

- 10 Les pourcentages de mortalités mesurés sont rapportés dans le tableau 2 ci-après et comparés systématiquement à ceux obtenus avec un lot de dérivés d'hématoporphyrines (HPD) comme témoin.

15 Tableau 2

Composés	N°	hv nm	PHOTOTOXICITE % DE MORTALITE Concentration					
			10µg/ml	5µg/ml	2µg/ml	1µg/ml	0,5µg/ml	0,1µg/ml
TPP (oOGLuOH) ₄ T ₁ αβαβ	1	30	0	0 3,77 µM	0 1,51 µM	0 0,75 µM		
TPP (oOGLuOH) ₄ T ₂ ααββ	2	30	0	0 3,77 µM	0 1,51 µM	0 0,75 µM		
TPP (oOGLuOH) ₄ T ₃ αααβ	3	30	0	0 3,77 µM	0 1,51 µM	0 0,75 µM		
TPP (oOGLuOH) ₃ ααα	4	30	0	0 3,77 µM	0 1,51 µM	0 0,75 µM		
TPP (pOGLuOH) ₄	5	15 30	93 92	92 89 3,77 µM	28 90 89 1,51 µM	17 59 84 0,75 µM		8
Tpp (mOGLuOH) ₄	6	15		30 3,77 µM	0	0		
TPP (pOGalacOH) ₄	7	15 30			5 1,51 µM	7 10 0,75 µM		
TPP (pOGLuOH) ₂ T ₃ -(5-10)	8	15 30		100 5,15 µM	38 96 2,06 µM	3 96 1,03 µM		
TPP (pOGLuOH) ₂ T ₂ -(5-15)	9	15 30		70 5,15 µM	27 2,06 µM	17 1,03 µM		
TPP (pOGLuOH) ₃	10	15 30	100	100 4,35 µM	26 100 1,74 µM	9 100 0,87 µM		0

TPP (m-pOGluOH) 8	11	15 30 60	0 12 3 2,45 μM	0 0 23 1,23 μM	0 0 5 0,98 μM	0 0 14 0,49 μM		
TPP (pOMaltOH) 4	13	30	0	0	0 1,01 μM	0 0,56 μM		
TPP (pOGalacOH) 3	15	15		96	92	90 0,87 μM	53 0,435 μM	19 0,174 μM
TPP (pOGluOH) 3- (C11)	16	30	63	47	16 1,5 μM			
TPP (pOGluOH) 2- (C11) 2 T ₃ - (5-10)	18	15	75	21 4,43 μM	0 2,21 μM			
TPP (pOMaltOH) 2- (C11) 2 T ₃ - (5-10)	21	15	70	56	58 1,4 μM			
TPP (pOGluOH) 2 - (C ₄) 2 T ₃ (5-10)	25	15	cytoto- xique	cytoto- xique 5,35 μM	97 2,14 μM	88 1,07 μM	90 0,53 μM	68 0,214 μM
TPP (pOGluOH) 3- (C ₄)	26	15	cytoto- xique	cytoto- xique 4,4 μM	cytoto- xique 1,76 μM			12 0,18 μM
TPP (pOGluOH) 3- (C ₆ F ₅)	27	15 30				100 100 0,81 μM	39 100 0,4 μM	0 33 0,08 μM 0,05 $\mu\text{Mg/ml}$ 23 0,04 μM
HPD		15	cytoto- xique		95	72		0

2) Etude pharmacologique *in vivo* sur fibrocarcinomes FR3T3t greffés sur le rat Fisher

5

a) Méthode

Le composé 10 a été testé *in vivo* sur un modèle animal de tumeur greffée sur le rat; ce modèle dérive de la lignée FR2T3t obtenue à partir de fibroplastes embryonnaires de rat infectés par le virus polyome (Seif, R. et Cuzin, F. (1977) J. Virol. 24, 721-728).

La lignée tumorale a été obtenue par greffes successives chez le rat Fisher et conduit, à partir d'un inoculum de 10^6 cellules par voie sous-cutanée, toujours chez le rat Fisher, à des tumeurs macroscopiquement observables dès le dixième jour suivant l'injection.

Les tumeurs sont des fibrosarcomes peu différenciés, mal vascularisés et pauvres en tissu de soutien.

L composé testé est injecté dès que les tumeurs atteignent 1 cm de diamètre soit 15 à 17 jours après l'innoculation (10 mg/kg par voie intrapéritonéale, en solution dans HCl 10^{-2} M. Deux heures plus tard la zone tumorale péalablement tondue, est irradiée pendant 30 minutes avec une lampe à vapeur de mercure (HBO, 200 W) filtrée en UV et par un récipient de 10 cm contenant de l'eau pour prévenir toute surchauffe au niveau de la tumeur. Dans ces conditions la dose de lumière délivrée est de l'ordre de 50 à 60 KJ/m² sur l'ensemble du spectre visible.

Toutefois, compte tenu de la très faible pénétration des tissus pour les longueurs d'onde inférieures à 600 nm, probablement moins de 10% de cette dose est effectivement donnée à la tumeur.

Les tumeurs sont ensuite mesurées quotidiennement et leur évolution comparée à des témoins non traités.

L'étude a été réalisée sur des lots de cinq rats traités et de cinq rats témoins.

b) Résultats

La figure 1 représente l'effet dans le temps de l'innoculation du composé 21 (courbe "O") par rapport au lot témoin non traité (courbe "□") sur le volume de la tumeur. La comparaison des deux courbes de la figure 1 montre que la croissance des tumeurs greffées traitées et irradiées grossissent plus lentement que celles des rats non traités.

II - Activité antivirale

Les rétrovirus sont un important groupe de virus enveloppés qui utilisent lors de leur répllication une

enzyme de transcription inverse pour convertir un ARN
messager en ADN. La famille des rétrovirus comprend les
Lentivirus, les Spumavirus et les Oncornavirus (type A, B, C,
D, et les virus à tumeur à ARN). Ces rétrovirus sont capables
5 d'infecter les murins, les félins, les primates ou l'espèce
humaine. Les virus d'immunodéficience tels que HIV
responsables du Syndrome d'Immunodéficience Acquis (SIDA)
font également partie de cette famille.

La thérapie antivirale est basée sur
10 l'hypothèse que la réplication rétrovirale est impliquée dans
la maladie. Ainsi l'enzyme de transcription inverse de l'ARN
en ADN doit être la cible privilégiée de ce type de
médicament.

Le succès des traitements à l'aide des
15 nucléosides est cependant limité à cause des effets toxiques
prononcés de ces drogues

La photothérapie antivirale est une technique
très récente pour éradiquer les virus et en particulier les
rétrovirus d'extraits sanguins partiels ou totaux.

20 Les colorants mis en oeuvre actuellement dans
ce domaine sont soit des dérivés de l'hématoporphyrine (HpD)
(Matthews, J.L., Newman, J.T., Sogandares-Bernal, F., Judy,
M.M., Skiles, H., Leveson, J. E., Marengo-Rowe, A. J., Chanh,
T. C. (1988), Transfusion 1, 81 ; Pompei, R., Ingianni, A.,
25 Foddiss, G., Cisani, G. (1989), Microbios Letters 40, 19 ;
Chanh, T. C., Allan, J. S., Matthews, J. L., Sagandares-
Bernal, F., Judy, M. M., Skiles, H., Leveson, J., Marengo-
Rowe, A., Newman J. T. (1989) J. Virological Methods 26. 125)
seuls ou en association avec un agent antiviral tel que l'AZT
30 (Levere, R.D., Gong, Y.-F., Kappas, A., Bucher, D. J.,
Wormser, G. P., Abraham, N. G. (1991), Proc. Natl. Acad. Sci.
USA 88, 1756), soit de la protoporphyrine (Asanaka, M.,
Kurimura, T., Toya, H., Ogaki, J., Kato, Y. (1989), AIDS
403), soit des porphyrines de synthèse (Dixon, D. W.,
35 Schinazi, R., Marzilli, L. G. (1990), AIDS: Anti-HIV agents,

therapies and vaccines 616, 511 ; Dixon, D. W., Kim, M. S., Kumar, V., Obara, G., Marzilli, L. G., Schinazi, R.F. (1992), Antiviral Chemistry and Chemotherapy 3(5) 279 ; DeCamp, D. L., Babe, L. M., Salto, R., Lucich, J. L., Koo, M. S., Kahl, S. B., Craik C. S. (1992.), J. Med. Chem. 35. 3426), soit des porphyrines "expansées" (Matthews, J. L., Sogadares-Bernal, F., Judy, M., Gulliya, K., Newman, J., Chanh, T., Marengo-Rowe, A. (1992) Blood Cells 18. 75).

L'action phototoxique de ce type de composés semble agir par la protéine gp120 du virus HIV (Neurath, A. R., Strick, N., Haberfield, P., Jiang S. (1992), Antiviral Chem. and Chemotherapy 3. 55) et peut être quantifiée en mesurant l'activité transcriptase inverse du rétrovirus (Dixon, D. W., Kim, M. S., Kumar, V., Obara, G., Marzilli, L. G., Schinazi, R.F. (1992)).

Plusieurs composés de l'invention sont actifs, sous une irradiation lumineuse à une longueur d'onde d'environ 600 nm, sur les virus et plus particulièrement les rétrovirus. En outre, certains composés de l'invention présente une activité antivirale même sans activation par la lumière. Une étude pharmacologique a été réalisée *in vitro* sur le virus de l'Herpès Simplex.

a) Méthode

Pour ces tests d'activité antirétrovirus, les composés ont été mis en présence de virus de l'Herpès Simplex. Les composés sont dissous dans le DMSO puis dilués avec du PBS. Des solutions à différentes concentrations de composé de l'invention sont introduites dans un stock viral en milieu de culture. Le stock viral et le colorant sont incubés 45 minutes à 4°C et à l'obscurité. Les tubes témoins sont incubés 10 minutes supplémentaires à l'obscurité tandis que les tubes tests sont irradiés 10 minutes à des longueurs d'onde comprises entre 600 et 650 nm. Les stocks viraux sont inoculés à des cellules sensibles aux virus. L'activité

transcriptase inverse est mesurée par des méthodes classiques. Les cellules survivantes sont comptées par les méthodes classiques.

5

b) Résultats

Le tableau 3 ci-dessous rapporte l'activité anti Herpès Simplex de dérivés de porphyrines glycosilées de l'invention.

Composé	Quantité de virus Herpès Simplex présents après irradiation (UFP/ml)		
	sans irradiation	sous irradiation	
	Quantité 5 µg/ml (concentration)	Quantité 5 µg/ml (concentration)	Quantité 0,2 µg/ml (concentration)
Témoins	10 ⁷ (3 µM)	10 ⁷ (3 µM)	10 ⁷ (0,15 µM)
15	10 ⁷ (3 µM)	3 10 ³ (3 µM)	10 ⁷ (0,15 µM)
19	10 ⁷ (3 µM)	2 10 ³ (3 µM)	10 ⁷ (0,15 µM)
21	2 10 ⁴ (5,1 µM)	2 (5,1 µM)	1,5 10 ² (0,2 µM)
25	10 ⁷ (4,3 µM)	1 (4,3 µM)	50 (0,17 µM)

10

Les figures 2, 3, 4 et 5 représentent respectivement les courbes doses réponses des composés 15, 19, 21 et 25 sur le virus Herpès Simplex, avec (courbe "■") ou sans (courbe "□") lumière.

15

La comparaison des deux courbes de la figure 4 montre que le composé 21 est actif à l'encontre du virus même sans lumière.

Les résultats des essais pharmacologique rapportés ci-dessus permettent d'envisager l'application thérapeutique des dérivés de l'invention et plus

20

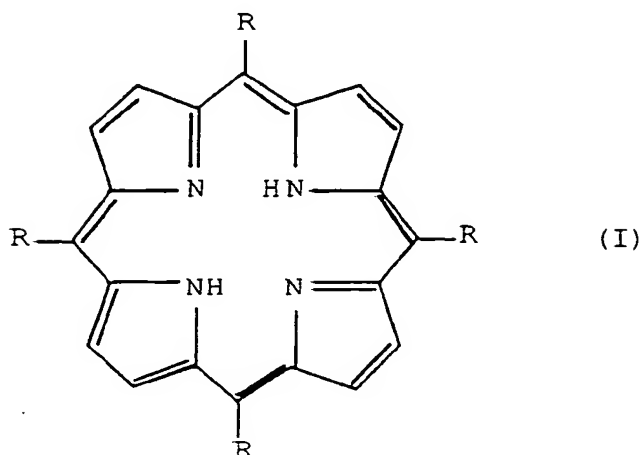
particulièrement de ceux présentant un caractère amphiphile, comme photosensibilisateurs dans les traitements photodynamiques antitumoraux et dans le domaine des traitements antiviraux photodynamiques ou non.

5 L'invention concerne donc également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule I associé à un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable. Ces compositions peuvent être administrées à l'homme ou aux animaux par voie orale,
10 parentérale, percutanée ou transcutanée. Elles peuvent être sous la forme de préparations solides ou liquides, comme par exemple des comprimés, des gélules, des solutions ou des suspensions liposomables ou non injectables, des pommades, crèmes etc...

15 La quantité de principe actif administrée dépend du patient qui est traité, de la voie d'administration de la composition et de la sévérité des tumeurs ou de l'infection virale, mais peut être généralement comprise entre 0,1 et 5 mg/kg.

REVENDICATIONS

1) Dérivés de porphyrine de formule I :



5

dans laquelle :

- au moins un des radicaux R représente un groupe phényle O-glycosilé en position para et/ou méta,
- les autres radicaux R, identiques ou différents, représentent, si ils existent, un radical alkyle ou hétéroalkyle, alcène ou hétéroalcène, alcyne ou hétéroalcyne, linéaire ou ramifié et éventuellement halogéné, ou encore un groupe aryle ou un hétérocycle éventuellement mono ou polyhalogéné.

10

15

2) Dérivés selon la revendication 1, répondant à la formule I dans laquelle au moins un des quatre radicaux R représente un groupe phényle O-glycosilé en position para et/ou méta par un groupement monosaccharide tel que le glucose, le galactose ou le mannose.

20

3) Dérivés selon la revendication 1, répondant à la formule I dans laquelle un, deux ou trois des radicaux R représentent un groupe phényle O-glycosilé en

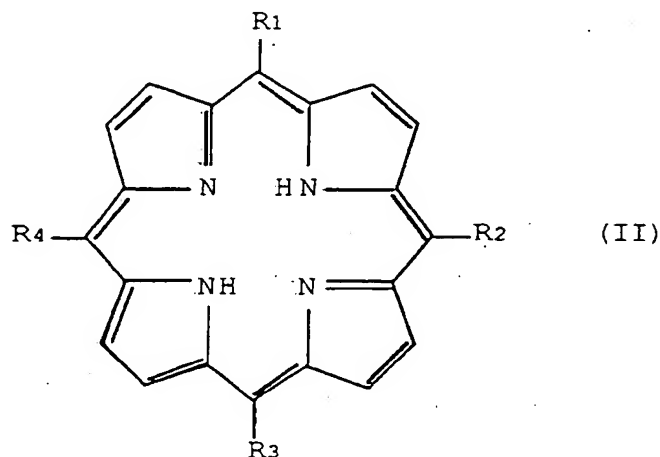
25

position para et/ou méta par un groupement disaccharide tel que le maltose, le saccharose ou le lactose.

4) Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que les halogènes sont des atomes de fluor.

5) Dérivés selon la revendication 4, caractérisés en ce que dans la formule I, l'un au moins des radicaux R est un groupe aryle ou un hétérocycle mono ou polyfluoré, un radical alkyle ou hétéroalkyle, alcène ou hétéroalcène, alcyne ou hétéroalcyne, linéaire ou ramifié fluoré.

6) Dérivés de porphyrine de formule II :



dans laquelle :

- R1 et, R2 ou R4, identiques ou différents, représentent chacun un groupe phényle substitué en para par un glucose, un galactose ou un maltose, éventuellement acétylé, et,

- R3 et, R2 ou R4, identiques ou différents, représentent un radical butyle, ou un radical undécanyle linéaire ou ramifié de formule brute $-C_{11}H_{23}$.

5 7) Un dérivé selon la revendication 6, choisi parmi les suivants :

 Més0-5,15 di(para- β -D-glucosyl-phényl) 10,20
di(undécanyl)porphyrine,

 Més0-5,10 di(para- β -D-glucosyl-phényl) 15,20
10 di(undécanyl) porphyrine

 Més0-5,15 di(para- β -D-maltosyl-phényl) 10,20
di(undécanyl) porphyrine,

 Més0-5,10 di(para- β -D-maltosyl-phényl) 15,20
15 di(undécanyl) porphyrine,

 Més0-5,15 di(para- β -D-glucosyl-phényl) 10,20
di(butanyl) porphyrine,

 Més0-5,10 di(para- β -D-glucosyl-phényl) 15,20
di(butanyl) porphyrine.

20 8) Dérivés de porphyrine de formule II dans laquelle :

 - R1, R2 et, R3 ou R4, identiques ou différents, représentent chacun un groupe phényle substitué en para par un glucose, un galactose ou un maltose,
25 éventuellement acétylé, et,

 - R3 ou R4 représente un radical butyle, ou un radical undécanyle linéaire ou ramifié, ou encore un groupe phényle perfluoré.

30 9) Un dérivé selon la revendication 8, choisi parmi les suivants :

 Més0-5,10,15-tri(para- β -D-glucosyl-phényl) 20
mono(undécanyl) porphyrine,

 Més0-5,10,15tri(para- β -D-maltosyl-phényl) 20
35 mono(undécanyl) porphyrine,

Méso-5,10,15 tri(para- β -D-glucosyl-phényl) 20
mono(butanyl) porphyrine,

Méso-5,10,15 tri(para- β -D-glucosyl-phényl) 20
mono(2,3,4,5,6 pentafluorophényl) porphyrine.

5

10) Dérivés de porphyrine de formule I dans
laquelle chacun des quatre radicaux R est un groupe phényle
O-glycosilé en position para par un groupement monosaccharide
tel que le glucose ou le galactose.

10

11) Un dérivé selon la revendication 10,
choisi parmi les suivants :

Méso-5,10,15,20-tétrakis(para- β -D-glucosyl-
phényl) porphyrine,

15

Méso-5,10,15,20-tétrakis(méta- β -D-galactosyl-
phényl) porphyrine,

Méso-5,10,15,20-tétrakis(méta- β -D-maltosyl-
phényl) porphyrine.

20

12) Procédés de diagnostic de la présence
d'une tumeur ou d'une infection virale dans un échantillon
cellulaire, caractérisé en ce qu'il consiste à prélever un
échantillon cellulaire d'un sujet, à faire incuber ledit
échantillon avec au moins un dérivé selon l'une quelconque
des revendications 1 à 11, puis à irradier ledit échantillon
par une lumière d'une longueur d'onde comprise entre 350 et
800 nm, et à identifier la présence de cellules tumorales ou
de virus dans l'échantillon par une méthode colorimétrique
appropriée.

25

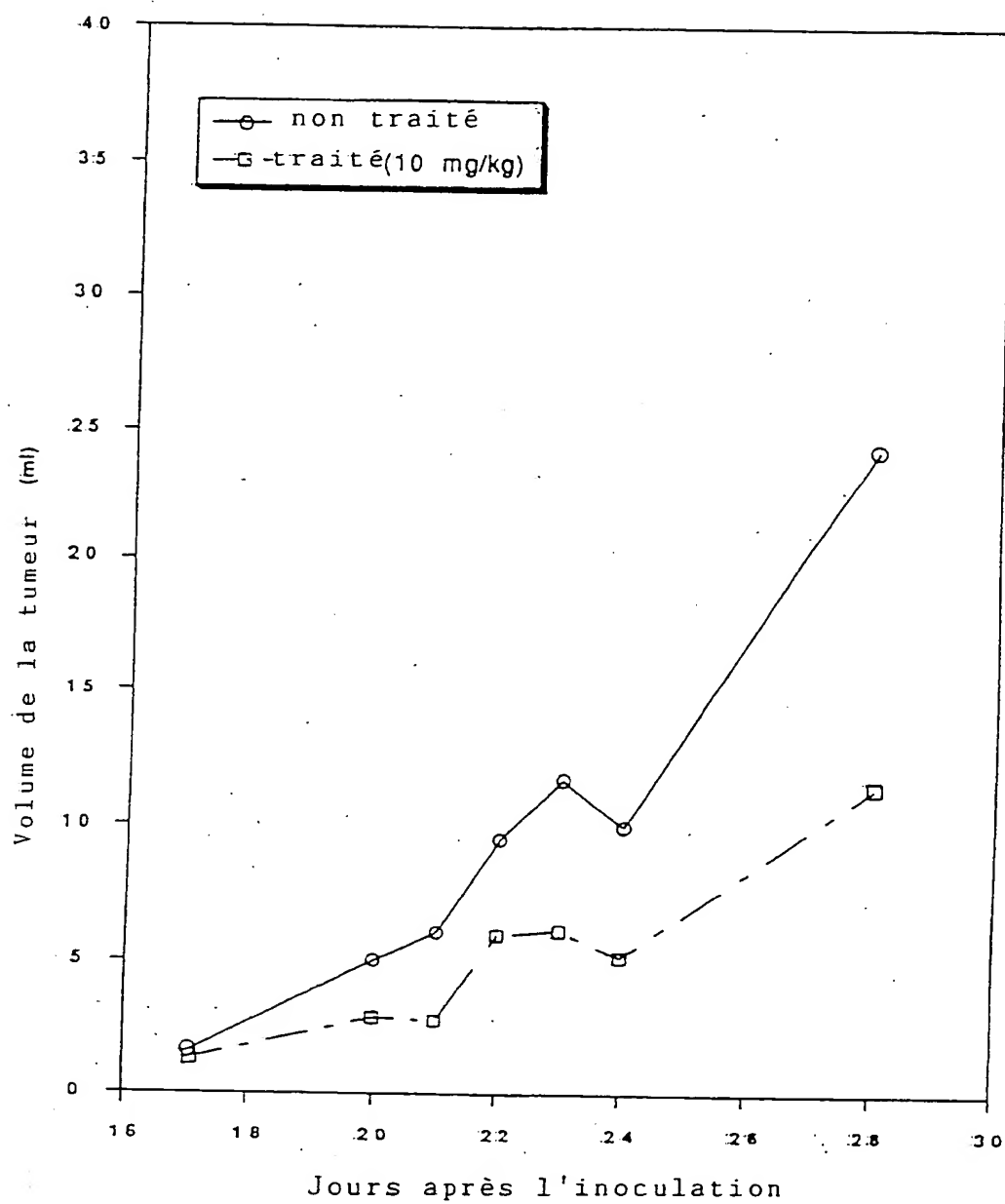
30

13) Les compositions pharmaceutiques
renfermant à titre de principe actif au moins un dérivé de
formule générale I ou II selon l'une quelconque des

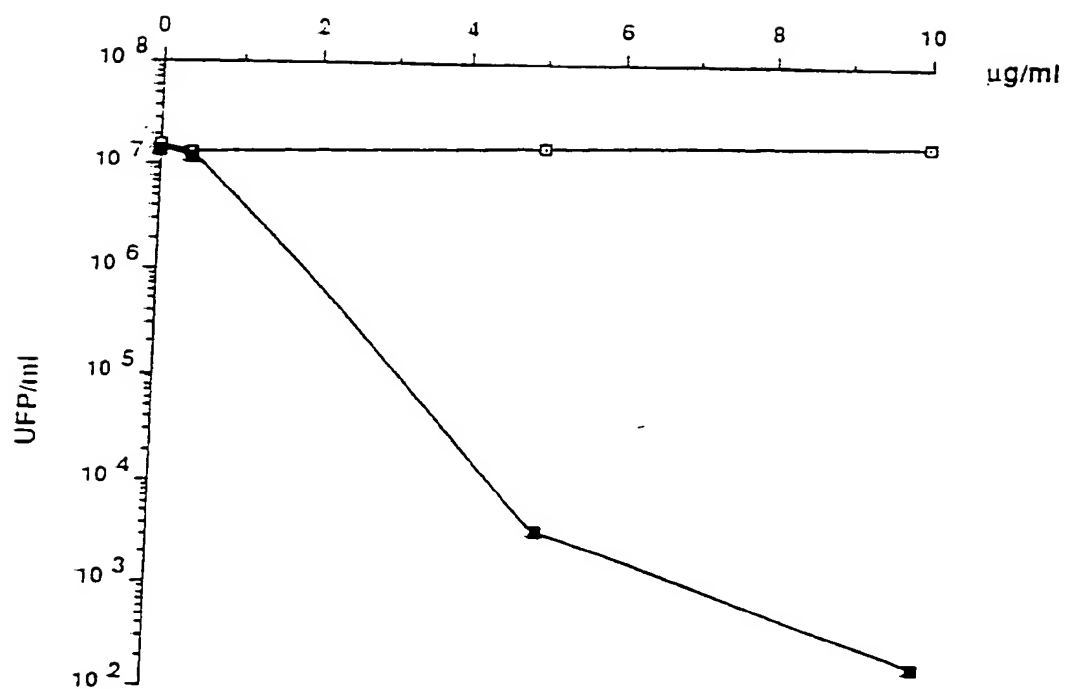
revendications 1 à 11, en association avec un véhicule ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 14) Une composition pharmaceutique selon la
5 revendication 12 dans laquelle la teneur en principe actif est comprise entre 0,1 et 5 mg/kg.

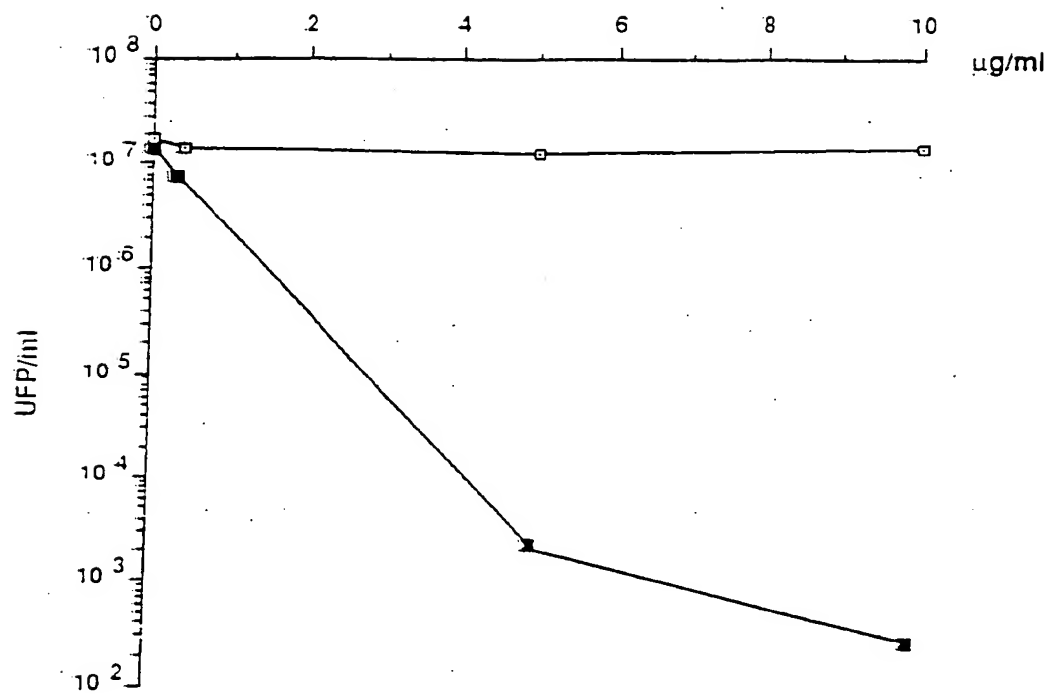
PL. 1/5

Fig. 1

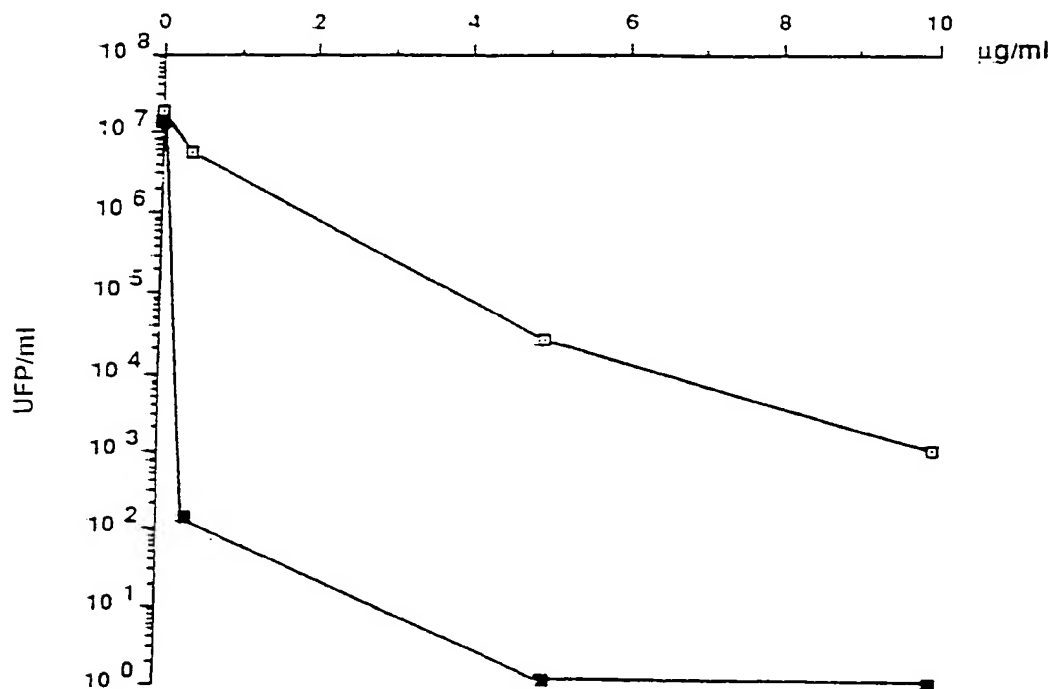
PL. 2/5

Fig. 2

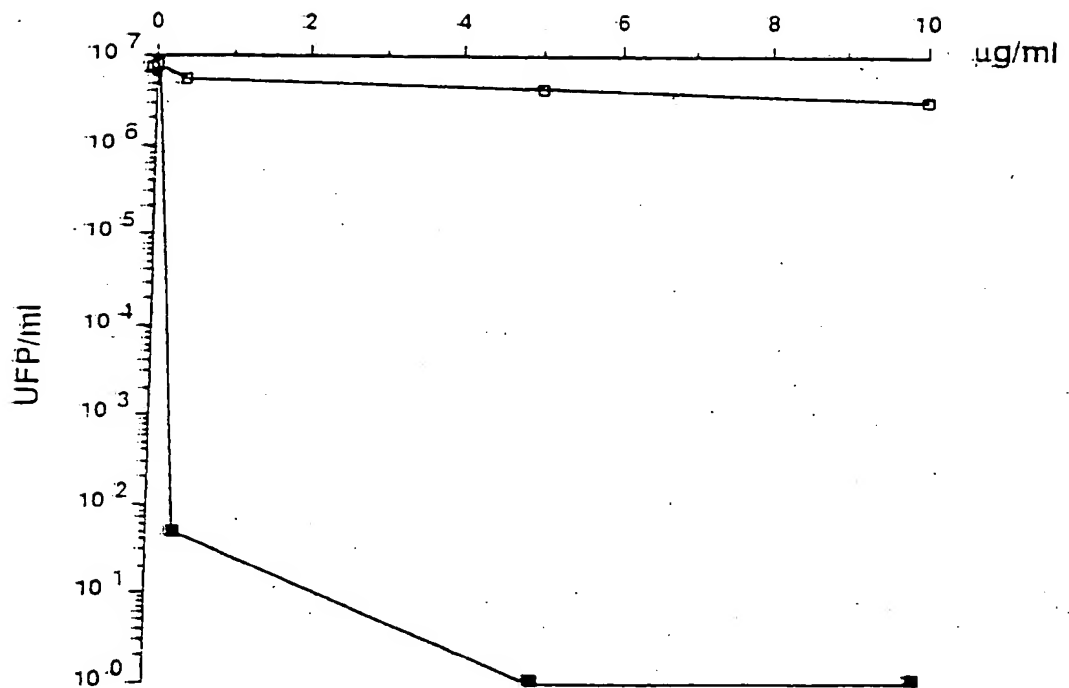
PL. 3/5

Fig. 3

PL. 4/5

Fig. 4

PL. 5/5

Fig. 5

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	CHEMISTRY LETTERS no. 3 , Mars 1992 , TOKYO JP pages 477 - 480 K. KOHATA ET AL 'Synthesis and chromogenic properties of new water-soluble glycosylated porphines' * page 477 *	1,2,6, 10-14
A	TETRAHEDRON LETTERS vol. 34, no. 6 , 5 Février 1993 , OXFORD, GB pages 1027 - 1030 K. DRIAF ET AL 'Glycosylated cationic porphyrins as potential agents in cancer phototherapy' * le document en entier *	1,6,8, 10,12-14
A	SYNLETT no. 8 , Août 1993 , STUTTGART pages 563 - 564 A. BOURHIM ET AL 'Synthesis of new glycosylated porphyrin derivatives with a hydrocarbon spacer arm' * le document en entier *	1,6,8, 10,12-14
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
		C07H A61K G01N
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
6 Juin 1994		Moreno, C
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		